

**INFLUENCE DES FACTEURS DE TECHNOLOGIE
ET DE FORMULATION
SUR LE PROCESSUS DE LIBERATION
D'UN SEL TRES SOLUBLE
CONTENU DANS DES MATRICES HYDROPHILES**

THESE

présentée à la faculté des sciences de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur ès sciences, mention sciences pharmaceutiques

par

Jean-Luc SALOMON

de

GENEVE

Thèse No 1901

1978

GENEVE

Editions Médecine et Hygiène

1979



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545917_0028

UNIVERSITE DE GENEVE
Section de pharmacie
Pharmacie galénique

FACULTE DES SCIENCES

Professeur P. BURI

**INFLUENCE DES FACTEURS DE TECHNOLOGIE
ET DE FORMULATION
SUR LE PROCESSUS DE LIBERATION
D'UN SEL TRES SOLUBLE
CONTENU DANS DES MATRICES HYDROPHILES**

THESE

présentée à la faculté des sciences de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur ès sciences, mention sciences pharmaceutiques

par

Jean-Luc SALOMON

de

GENEVE

Thèse No 1901

GENEVE

Editions Médecine et Hygiène

1979

La Faculté des sciences, sur le préavis de Messieurs P. Buri, professeur ordinaire et directeur de thèse, E. Doelker, professeur assistant (Section de pharmacie — Genève) et M. Traisnel, professeur (Faculté de pharmacie — Lille), autorise l'impression de la présente thèse, sans exprimer d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 11 décembre 1978

Le doyen :
Bernard Levrat

Thèse No 1901



Que le professeur P. Buri trouve ici l'expression de ma très profonde reconnaissance pour tout l'intérêt et la disponibilité qu'il m'a toujours témoignés au cours de ce travail entrepris sous sa direction.

J'exprime tous mes remerciements au professeur E. Doelker tant pour ses nombreux conseils que pour avoir accepté de faire partie du jury.

Ma gratitude s'adresse également au professeur M. Traisnel, Doyen de la Faculté de pharmacie de Lille, qui a eu l'amabilité de siéger dans le jury de cette thèse.

Mes remerciements vont aussi au professeur J.M.J. Tronchet, Président de la Section de pharmacie, qui a accepté de présenter cette thèse à la Faculté des sciences.

En outre, je remercie le docteur P. Vuagnat pour son aide lors de la réalisation de la partie statistique de ce travail.

Enfin je tiens à remercier tous mes camarades du laboratoire de Pharmacie galénique pour leurs conseils et leur sympathie et tout particulièrement Madame J. Blanc pour la dactylographie du manuscrit et Monsieur J.-P. Vuagniaux pour la réalisation des schémas.

A MES PARENTS

A BRIGITTE

TABLE DES MATIERES

	Avant-propos	p. 1
I.	Matrices hydrophiles	2
I.1	Principes et intérêts	3
I.2	Revue de la littérature	4
II.	Cinétique de libération	11
II.1	Cas des pommades	13
II.2	Cas des matrices insolubles	15
II.3	Cas des matrices hydrophiles	18
III.	Produits et méthodes	21
III.1	Choix du gélifiant	21
III.1.1	Polymères testés	22
III.1.2	Polymères retenus	26
III.1.3	Propriétés des Methocel ^R HG	27

III.2	Choix du traceur	p. 29
III.3	Méthode de détermination de la libération du KCl	29
III.3.1	Conductimétrie, rappel théorique	30
III.3.2	Appareil de libération	31
III.4	Fabrication des comprimés	34
III.5	Caractérisation des comprimés	36
III.5.1	Détermination de la porosité	36
III.5.2	Détermination du diamètre moyen des pores	37
III.6	Caractérisation des comprimés hydratés	43
III.6.1	Rappel sur le gonflement des polymères	43
III.6.2	Absorption du milieu par les matrices hydrophiles	43
III.6.3	Variation des dimensions de la matrice	45
III.7	Mode opératoire d'un essai de libération	45
III.8	Calculs à partir des profils de libération	46
IV.	Influence de différents facteurs technologiques	52
IV.1	Viscosité de l'excipient gélifiant	53
IV.2	Force de compression	58

IV.3	Granulométrie du traceur	p. 62
IV.4	Epaisseur du comprimé	67
IV.5	Pourcentage d'excipient gélifiant	71
IV.6	Analyse des résultats par régression multiple	78
V.	Matrices et disques de traceur additionnés d'une couche de gélifiant	91
V.1	Matrices	92
V.2	Disques de traceur	96
VI.	Libération à partir de la surface totale des comprimés	98
	Conclusions générales et résumé	103
	Bibliographie	108

AVANT-PROPOS

Depuis 1962, date du brevet décrivant l'emploi d'agents viscosifiants pour la fabrication de comprimés à libération prolongée, appelés matrices hydrophiles, les travaux concernant ces formes galéniques se limitent à leur développement et à l'étude du phénomène global de libération.

Dans ce travail, qui fait suite à des recherches relatives à ce domaine effectuées dans notre laboratoire, nous nous proposons de déterminer et d'expliquer les relations entre certains facteurs de technologie ou de formulation et la vitesse de libération d'un traceur incorporé à un dérivé cellulosique non ionique.

Les résultats doivent permettre de discerner l'influence propre de différents facteurs et de moduler, dans le sens désiré, la vitesse de libération du contenu de la matrice hydrophile.

I. Matrices hydrophiles

Les préparations galéniques à libération prolongée ont pour but d'assurer une action thérapeutique d'une durée plus grande que celle obtenue avec des formes conventionnelles.

Les moyens dont on dispose pour atteindre ce but reposent sur deux principes¹⁻³ :

- diminution de la vitesse d'élimination du médicament par des moyens chimiques ou physiologiques
- augmentation du temps nécessaire pour que tout le médicament soit mis à disposition de l'organisme.

Ce second principe comprend les techniques galéniques permettant d'agir sur la libération du principe actif; elles sont multiples^{4,5} et peuvent être classées en trois groupes⁶ :

- *Enrobages* :
films solubles ou insolubles poreux
- *Procédés physico-chimiques* :
résines échangeurs d'ions, formation de sels, d'esters, d'éthers, de complexes, etc.

- *Matrices* :

incorporation de la substance active dans différents types de supports, tels que cires plastiques, hydrocolloïdes, etc.

Parmi ces différents procédés, nous ne traiterons dans ce travail que celui des *matrices hydrophiles*, qui fera l'objet d'une revue détaillée de la littérature.

I.1 Principes et intérêts

Les comprimés à libération prolongée fondés sur le principe des matrices hydrophiles sont constitués par le mélange d'un ou de plusieurs agents viscosifiants non digestibles et du principe actif; une faible partie de ce dernier est libérée sitôt que le comprimé est en contact avec le milieu de dissolution.

Par la suite, l'hydratation et le gonflement des macromolécules donnent naissance à une barrière gélifiée à travers laquelle le principe actif, après sa solubilisation à l'intérieur de la matrice, doit diffuser.

L'intérêt des matrices hydrophiles réside en de nombreux points⁶⁻⁸ :

- libération peu ou pas influencée par les variations de pH, la présence d'enzymes et la motilité gastro-intestinale
- technologie simple, durée de préparation courte; obtention de la matrice soit par compression directe, soit après granulation par voie humide

- innocuité des excipients
- consistance molle de la forme hydratée dans le tractus gastro-intestinal.

I.2 Revue de la littérature

Les travaux consacrés à cette forme galénique comprennent des revues très générales^{3, 9-12} et un nombre important d'articles de recherche ou de brevets.

La première partie de ce paragraphe rappelle, dans un ordre chronologique, les principales étapes du développement de cette forme. Un tableau récapitulatif mentionnera en fin de chapitre, de manière plus exhaustive, les différents agents gélifiants et les principes actifs utilisés⁸ (tabl. 1).

En 1962, un brevet américain déposé par *Christenson* et *Dale*¹³ décrit le principe de la matrice hydrophile en citant différents agents viscosifiants tels la méthylcellulose, la carboxyméthylcellulose sodique, l'hydroxypropylméthylcellulose et le Carbopol^R 934, susceptibles d'être mélangés en différentes proportions à un principe actif. Le gonflement du viscosifiant entraîne la formation d'une barrière à la surface du comprimé, qui va freiner la pénétration du milieu de dissolution et prolonger le temps de libération de son contenu. Toutefois, le comprimé obtenu se désagrégerait rapidement dans le milieu de dissolution lorsque la teneur en agent gélifiant est insuffisante pour former le gel ou que sa vitesse d'hydratation et de gonflement est trop faible.

Plusieurs travaux relatent l'utilisation, comme agent viscosifiant, d'un polymère de l'acide acrylique, le Carbopol^R 934.

*Secard*¹⁴ se basant sur des essais *in vitro*, constate que la proportion de 35% de Carbopol^R 934 assure une vitesse de libération uniforme; pour des concentrations supérieures, aucune amélioration n'est observée.

*Hudson*¹⁵ utilise les propriétés gélifiantes du Carbopol^R 934 ainsi que son caractère de polyélectrolyte hydrosoluble permettant de le neutraliser par une substance médicamenteuse basique. Le polysel ainsi obtenu permet de réaliser des comprimés à libération prolongée.

*Morgado*¹⁶ décrit, toujours avec le même excipient, une méthode de préparation de comprimés de thiamine; les essais *in vitro* montrent que la vitesse de libération de la vitamine B₁ est constante pendant environ 10 heures.

*Baun et Walker*¹⁷ emploient le Carbopol^R 934 pour la fabrication de comprimés de sulfate d'atropine et de chlorhydrate de caramiphène. Ils étudient l'importance de la concentration en agent gélifiant et de la force de compression. Les essais de libération, réalisés dans différentes conditions d'agitation du milieu de dissolution, permettent de tirer plusieurs conclusions. Un accroissement de la force de compression entraîne une augmentation de la valeur de $t_{50\%}$ des deux principes actifs étudiés (temps nécessaire à la libération de la moitié de la dose). Ce phénomène serait attribué à une diminution de la porosité de la matrice hydrophile. Une teneur élevée en

Carbopol^R 934 augmente la dureté des comprimés ainsi que leur $t_{50\%}$. Enfin, une plus grande vitesse d'agitation du milieu de dissolution implique une augmentation de la vitesse de libération.

*Grafner et Sjögren*¹⁸ comparent les effets secondaires du chlorure de potassium selon la forme galénique administrée. Ils concluent que la diminution des effets secondaires est équivalente pour des vitesses de libération *in vitro* semblables, qu'il s'agisse de matrices hydrophiles (Carbopol^R 934, dérivés cellulosiques) ou inertes.

*Kaplan*¹⁹ compare les caractéristiques de libération *in vitro* et *in vivo* à partir de comprimés dont le noyau est une matrice hydrophile formée d'un dérivé cellulósique.

En vue d'obtenir, au moyen de matrices hydrophiles, des comprimés de chlorure d'ammonium à action prolongée, *Cotta* et *Arancibia*²⁰ passent en revue 33 produits susceptibles de former un gel après hydratation. Seuls les gélifiants donnant des comprimés qui ne se désagrègent pas après 3 heures dans l'eau à 37° ont été retenus.

Huber et coll.^{21,22} déterminent avec plusieurs agents viscosifiants, cellulósiques ou non, l'influence de la dureté des comprimés sur la libération. D'autre part, ils utilisent des hydroxypropylméthylcelluloses de divers degrés de viscosité. Leurs résultats démontrent que l'influence de ces facteurs est négligeable. Par contre, une augmentation de la concentration en substance gélifiante prolonge le temps de désagrégation.

Avec l'alginate, l'étude de la variation du volume de la matrice après hydratation montre que les comprimés les plus durs forment la matrice hydratée la plus grosse^{23, 24}. En revanche, le rôle de la dureté des comprimés sur la libération n'est pas mis en évidence.

Employant des dérivés de la cellulose et le Carbopol^R 934, *Lapidus* et *Lordi*^{25, 26} étudient plus particulièrement la cinétique de libération du principe actif. Ce point, très important pour ce travail, sera traité ultérieurement de façon approfondie.

Les galactomannanes, polysaccharides non cellulose, sont utilisés par *Nürnberg* et *Rettig*²⁷. Ces auteurs décrivent une méthode optique permettant d'observer le gonflement de la matrice au contact du milieu de dissolution; la libération du médicament est suivie par conductimétrie. Les résultats montrent l'absence d'influence de la force de compression sur la vitesse de libération.

Lors du développement technologique et biopharmaceutique de comprimés de sulfate de lithium à action prolongée, *Ventouras* et coll.^{6, 28, 29} constatent *in vitro* l'incidence très faible ou nulle de paramètres physiologiques simulés (pH du milieu de dissolution, présence d'enzymes, vitesse d'agitation, force ionique) sur la libération du sel de lithium. Le rôle de certaines conditions de fabrication (dimension des granulés, force de compression) se révèle également négligeable.

Dans un autre travail, concernant le développement de comprimés de vincamine, les mêmes auteurs³⁰⁻³³ étudient la libération du principe actif en fonction de certains paramètres technologiques et du pH à l'intérieur de la matrice hydrophile hydratée. Le chlorhydrate de vincamine étant 500 fois plus soluble en milieu gastrique qu'en milieu intestinal, ils modifient le pH du micro-environnement de l'alcaloïde à l'intérieur de la matrice par adjonction d'acide succinique dans le comprimé; sa dissolution maintient une certaine acidité du gel. Par cet artifice, la solubilisation du chlorhydrate de vincamine à l'intérieur de la matrice, et par conséquent sa libération, sont indépendantes du pH du milieu de dissolution.

Le tableau 1 regroupe tous les agents gélifiants et principes actifs utilisés dans les études consacrées aux matrices hydrophiles.

Tableau 1

Agents gélifiants	Principes actifs	Réf.
Méthylcellulose		
400 cP	Acide nicotinique	13
4000 cP	Maléate de chlorphéniramine	25
Hydroxyéthylcellulose		
Natrosol ^R 250 H	Chlorure de potassium	18
" 250 H	Chlorure d'ammonium	20
Hydroxypropylméthylcellulose		
Methocel ^R 90HG 25 cP	Maléate de chlorphéniramine	25
" 60HG 4000 cP	Acide nicotinique	13
" "	Chlorhydrate de dicyclovérine	13
" 90HG 15000 cP	Amfépramone	13
" " "	Théophylline-aminoisobutanol	19
" " "	Maléate de chlorphéniramine	26
" " "	Salicylate de sodium	26
" " "	Acide benzoïque	26
" " "	Benzocaïne	26
" " "	Chlorure de potassium	7
Origine non précisée 100 cP	Tartrazine	22
" " " 4000 cP	"	22
" " " 4000 cP	Sulfate de quinidine	21
" " " 15000 cP	Tartrazine	22
Carboxyméthylcellulose sodique	Mélange d'antihistaminiques	18, 21
" "	Chlorhydrate de dicyclovérine	13
" "	Tartrazine	22
" "	Chlorure d'ammonium	20
" "	Chlorure de potassium	18

Tableau 1 (suite)

Agents gélifiants	Principes actifs	Réf.
Galactomannanes		
Jaguar ^R (8 types)	Chlorure d'ammonium	20
Origine non précisée	Sulfate de lithium	6, 28, 29
" " "	Chlorhydrate de vincamine	35-32
" " "	Pyridylméthanol-3	27
Gomme de Caroube	Chlorure d'ammonium	20
Alginate de K et Na	Caféine	23
Alginate de Ca	Norfénéfrine-étamivan-étofylline	93
Agar-agar	Chlorure d'ammonium	20
Gomme arabique	Chlorure d'ammonium	20
Gomme de Sterculia	Composés divers	34
Carbopol ^R 934	Chlorhydrate de dicyclovérine	13
"	Application générale	14
"	Vitamine B ₁	16
"	Chlorphéniramine	15
"	Tartrazine	22
"	Chlorure d'ammonium	20
"	Chlorhydrate de caramiphène	17
"	Sulfate d'atropine	17
"	Chlorure de potassium	18
Dérivés méthacryliques	Norgestomet (implant)	55

II. Cinétique de libération

La cinétique de libération du principe actif, c'est-à-dire l'étude de la vitesse à laquelle il est libéré de la forme pharmaceutique qui le contient, est avant tout fonction du type de la forme galénique elle-même.

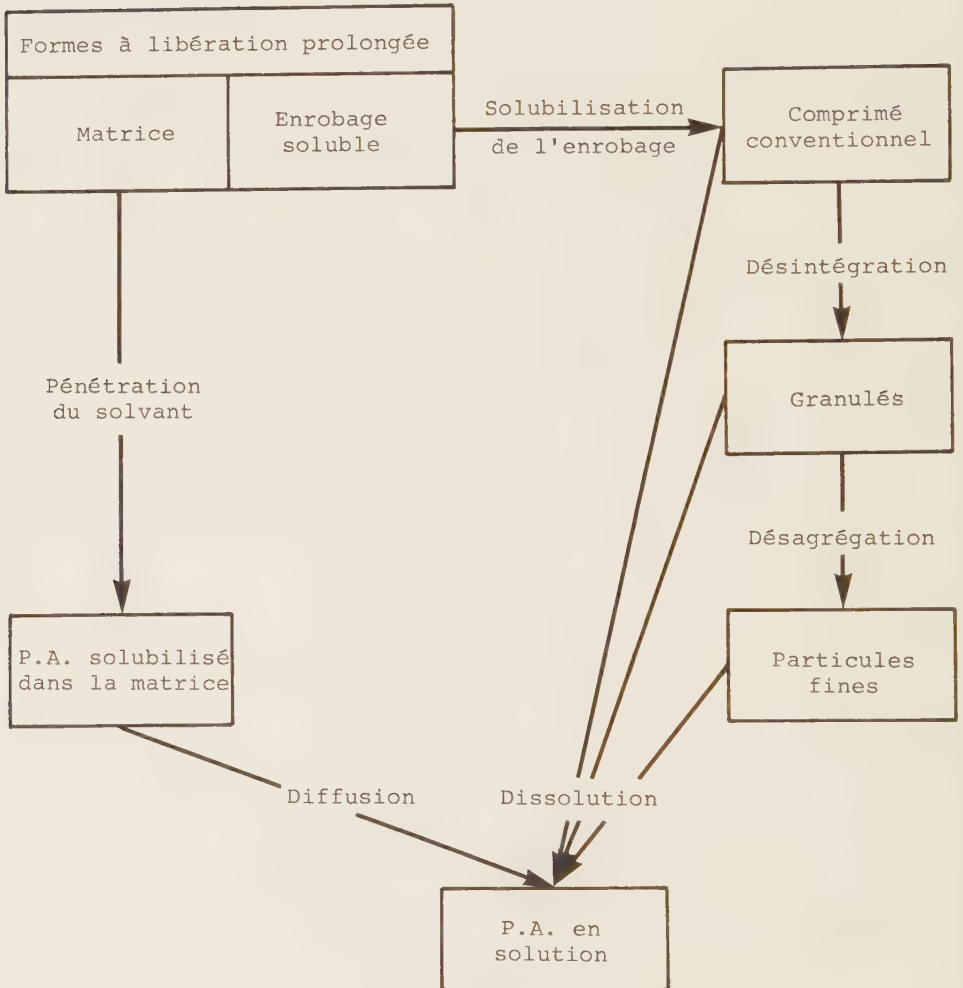
Pour les formes solides conventionnelles, le mécanisme de libération comprend en général un processus de désagrégation, précédant la phase de dissolution. Il n'en est pas de même pour les formes solides à libération prolongée, à l'exception des formes enrobées qui se désagrègent lorsque leur enrobage s'est dissous au pH désiré.

Dans ce cas, on parle de libération *discontinue*.

La libération est dite *continue* lorsque le comprimé ne se désagrège pas mais que le principe actif est mis à disposition de l'organisme de façon régulière; la libération est alors régie par la *diffusion*. C'est en particulier la situation rencontrée avec les différents types de matrices (fig. 1).

Figure 1

*Mécanismes de libération des principes actifs (P.A.)
à partir des formes solides*



Ce chapitre ayant pour objet la libération à partir d'une matrice hydrophile, nous examinerons le cheminement qui a permis d'émettre les lois régissant ce phénomène. En effet, les équations de libération d'un médicament contenu dans une matrice hydrophile sont dérivées de celles valables pour les pommades ou les matrices insolubles.

Rappelons préalablement que la diffusion n'obéit à la loi de Fick que si la substance en solution est uniformément distribuée dans le véhicule.

*II.1 Cas des pommades*³⁵⁻³⁸

L'application aux pommades des lois mathématiques fondamentales de diffusion revient à T. Higuchi et W. Higuchi³⁹⁻⁴³.

Dans le cas où la barrière entre la pommade et le milieu récepteur offre une faible résistance à la pénétration de la substance, le haut gradient de concentration du médicament dans la pommade et sa migration par diffusion dans le véhicule constituent les facteurs limitant le processus de libération.

Les équations suivantes, dérivées des lois de Fick, permettent de décrire de façon adéquate la cinétique de libération d'une substance contenue dans une pommade^{39,42}. Il est nécessaire de distinguer en premier lieu si le principe actif est en solution ou en suspension.

Principe actif en solution homogène

Dans cette éventualité, on applique, pour décrire la libération, l'équation dérivée de la loi de Fick, pour une diffusion unidirectionnelle à partir d'un milieu semi-infini :

$$Q = \frac{q}{S} = 2C_0 \left(\frac{Dt}{\pi} \right)^{\frac{1}{2}} \quad (1)$$

Q = quantité q libérée par unité de surface de contact S

C_0 = concentration initiale dans le véhicule

D = coefficient de diffusion dans le véhicule

t = temps.

Cette équation simplifiée n'est valable que si $q \leq 30\%$.

Principe actif en suspension

Pour une substance répartie de façon non homogène, la libération s'exprime par

$$Q = \frac{q}{S} = \left[D(2C_0 - C_s) C_s t \right]^{\frac{1}{2}} \quad (2)$$

Cette relation montre que la vitesse de libération dépend de la solubilité C_s ($C_s \ll C_0$) du principe actif dans le véhicule.

La validité des équations (1) et (2) est soumise à plusieurs conditions :

- Le véhicule ne contient qu'un seul type de molécules diffusantes.
- Le principe actif est rapidement éliminé lorsqu'il atteint l'interface véhicule/milieu récepteur; la phase réceptrice se trouve toujours en "sink conditions".
- D est constant avec le temps et la position dans la pommade.

Concernant cette dernière condition, *Koizumi* et *Higuchi*⁴⁴ ont toutefois montré que la dépendance linéaire de la quantité de substance libérée en fonction de la racine carrée du temps est également maintenue lorsque le coefficient de diffusion varie selon la concentration.

II.2 Cas des matrices insolubles

La cinétique de libération d'un médicament incorporé dans une matrice insoluble ou inerte a fait l'objet de nombreux travaux^{43,45-54}.

*Higuchi*⁴⁹ établit une distinction entre matrices homogènes et hétérogènes; pour chacune, il dérive les équations de libération à partir d'une surface plane ou sphérique. Nous ne rappellerons ici que celles concernant une surface plane unique, pour les deux types de matrices.

Matrices homogènes

Elles se caractérisent par le fait que le médicament peut, lors de sa libération, diffuser à travers tous les constituants de la matrice. Dans ce cas, la situation est identique à celle d'un médicament en suspension dans une pommade et sa cinétique de libération est décrite par l'équation (2).

Matrices hétérogènes

Dans ce type de matrice, appelée également *granulaire*, le principe actif, lors de sa libération, est obligé de contourner certains constituants. Ces zones imperméables à la diffusion forment entre elles des canaux ou capillaires le long desquels le principe actif doit cheminer. Pour tenir compte des passages effectivement disponibles pour la diffusion, l'équation (2) est donc modifiée par l'adjonction des facteurs suivants :

- La *tortuosité* τ , allongement spécifique du cheminement de diffusion des molécules;
 τ vaut 1 pour un chemin rectiligne et de 2 à 3 pour une colonne de billes de verre.
- La *porosité* ϵ représente la fraction de volume du comprimé dans laquelle le milieu de dissolution peut pénétrer.

La libération est alors décrite par l'expression :

$$Q = \left[\frac{D\epsilon}{\tau} (2C_0 - \epsilon C_s) C_s t \right]^{\frac{1}{2}} \quad (3)$$

La porosité augmente durant tout le processus de libération, du fait de l'espace laissé par le médicament après sa dissolution puis son départ de la matrice.

On tient compte de cette variation en introduisant la relation linéaire suivante :

$$\epsilon = \epsilon_0 + K \left(\frac{q_0}{V} \right) \quad (4)$$

ϵ = porosité totale

ϵ_0 = porosité initiale

K = 1/masse volumique du p.a.

q_0 = dose de principe actif (= $V C_0$)

V = volume effectif de la matrice

Le facteur K permet de convertir la concentration en principe actif de la matrice en volume.

En admettant que ϵ_0 est négligeable ($\epsilon \approx K q_0/V$) la relation (3) devient après transformation :

$$\frac{q}{t^{\frac{1}{2}}} = q_0 \left(\frac{S}{V} \right) \left[\frac{DKC_s}{\tau} (2 - KC_s) \right]^{\frac{1}{2}} \quad (5)$$

S = surface effective de diffusion.

L'équation (5) n'est cependant valable que lorsque $q_0/V \gg \epsilon C_s$. Dans le cas contraire, $\epsilon C_s > q_0/V$, on est ramené au cas d'une matrice renfermant le principe actif en solution :

$$\frac{q}{t^{\frac{1}{2}}} = 2\epsilon q_0 \left(\frac{S}{V} \right) \left(\frac{D}{\pi \tau} \right)^{\frac{1}{2}} \quad (6)$$

Etudiant l'influence de la forme de la matrice insoluble (de géométrie invariable) sur la cinétique de libération, *Cobby* et *coll.*^{56, 57} dérivent l'expression mathématique suivante :

$$f_t = G_1 K_r t^{\frac{1}{2}} - G_2 (K_r t^{\frac{1}{2}})^2 + G_3 (K_r t^{\frac{1}{2}})^3 \quad (7)$$

f_t = fraction libérée au temps t

K_r = constante de vitesse de libération

G_1, G_2, G_3 = facteurs de forme.

La constante de vitesse de libération K_r dépend du rayon initial du comprimé r_0

$$K_r = \frac{1}{C_o r_0} \left[\frac{D\varepsilon}{\tau} (2C_o - \varepsilon C_s) C_s \right]^{\frac{1}{2}} \quad (8)$$

Les auteurs envisagent trois formes de matrice différentes : sphérique, cylindrique et biconvexe. Dans les deux premiers cas, les facteurs G_1 - G_3 de cette équation sont constants et peuvent être obtenus à partir des dimensions initiales de la matrice. Pour les comprimés biconvexes, leurs valeurs varient avec le temps.

II.3 Cas des matrices hydrophiles

L'étude de la cinétique de libération d'un médicament à partir d'une matrice hydrophile revient à *Lapidus* et *Lordi*^{25, 26}. D'après eux, les équations de libération établies par *Higuchi*^{41, 49}

pour les pommades puis pour les matrices inertes s'appliquent aussi aux matrices hydrophiles. Ils introduisent la notion de coefficient de diffusion apparent D' du principe actif dans la matrice hydratée, défini par :

$$D' = \frac{D}{\tau} \quad (9)$$

où τ est la tortuosité de la matrice hydratée.

Ainsi, pour une substance médicamenteuse de solubilité limitée dans le milieu de dissolution, donc incomplètement dissoute lorsque le polymère est hydraté, l'expression décrivant la libération est :

$$\frac{q}{t^{\frac{1}{2}}} = S \left[D' \epsilon C_s \left(\frac{2q_0}{V} - \epsilon C_s \right) \right]^{\frac{1}{2}} \quad (10)$$

Lorsque la substance se trouve entièrement à l'état dissous dans la matrice hydratée, la formule (10) devient :

$$\frac{q}{t^{\frac{1}{2}}} = 2\epsilon q_0 \left(\frac{S}{V} \right) \left(\frac{D'}{\pi} \right)^{\frac{1}{2}} \quad (11)$$

Il faut remarquer que les relations décrites précédemment supposent un phénomène de diffusion à l'équilibre, ce qui n'est pas le cas pendant toute la durée du processus de libération à partir d'une matrice hydrophile. En effet, le système évolue constamment au cours du temps, ce qui apparaît clairement lorsque l'on considère les différentes étapes successives ou concomitantes du processus de libération⁶.

- Pénétration du milieu de dissolution dans le comprimé avec libération simultanée d'une faible quantité du principe actif.
- Gonflement de la gomme hydrophile par absorption d'eau, avec formation d'une barrière gélifiée.
- Pénétration de liquide dans les zones profondes du comprimé, par diffusion à travers la couche gélifiée et dissolution du principe actif.
- Diffusion du principe actif vers l'extérieur, à travers la barrière gélifiée.

Cette évolution constante du système entraîne une diminution de la tortuosité de la matrice, soit une augmentation du coefficient de diffusion apparent, ainsi qu'une augmentation de la porosité, du volume et de la surface de diffusion. Il en résulte donc des déviations par rapport aux lois citées précédemment.

III. Produits et méthodes

Ce chapitre traite des critères de choix et des caractéristiques des excipients et du principe actif utilisés. Il décrit également les procédés de fabrication des matrices hydrophiles, les techniques de libération et de caractérisation des comprimés ainsi que les calculs effectués à partir des profils de dissolution.

III.1 Choix du gélifiant

Le nombre et la diversité des polymères hydrophiles susceptibles d'être employés comme excipient gélifiant pour des matrices hydrophiles sont très grands (cf. tabl. 1).

Les excipients choisis pour ce travail doivent répondre aux exigences suivantes :

- être non ioniques, pour ne pas interférer avec le dosage du traceur par conductimétrie
- être directement comprimables
- donner un comprimé qui ne se désagrège pas au contact du milieu de dissolution durant toute la durée de l'essai de libération.

III.1.1 Polymères testés

Avant d'énumérer les différents polymères testés, le tableau 2 compare les viscosités des dérivés cellulosiques non ioniques disponibles sur le marché.

Tous les polymères envisagés sont soumis aux tests suivants :

- La poudre est comprimée à 100 kN (poinçon plat de 15 mm); le comprimé doit rester cohérent après éjection.
- Le comprimé est ensuite inséré dans un support en plexiglas, qui ne laisse qu'une des deux faces accessibles au milieu de libération (eau à 37⁰). Un examen à la loupe binoculaire doit révéler une couche gélifiée régulière et plane, adhérent au comprimé.

Le tableau 3 rappelle les caractéristiques de chacun des excipients étudiés et le résultat des observations.

Tableau 3

Caractéristiques et comportement des gélifiants testés

(F = poudre, G = granulé)

Nom	Forme et viscosité nominale/cP	Comportement du comprimé
G A L A C T O M A N N A N E		
Meypro guar ^{a)}	P 3000	Comprimé non cohérent
M E T H Y L C E L L U L O S E		
Viscontran ^{b)} L 22	G 25	Absence de formation de couche gélifiée adhérente et désagrégation
Viscontran K 72	G 4000	
Viscontran K 92	G 10000	
Tylose ^{c)} MH 20	G 25	
Tylose MH 1000	G 1000	
Tylose MH 4000	G 4000	Surface mal définie de la face gélifiée
Tylose MB 1500	G 1500	
Methocel ^{d)} std	P 15	
Methocel prem	P 4000	

Tableau 3 (suite)

Nom	Forme et viscosité nominale/cP	Comportement du comprimé
H Y D R O X Y P R O P Y L M E T H Y L C E L L U L O S E		
Methocel 90 HG	G 4000	Comprimé non cohérent
Methocel 90 HG	P 15000	Formation d'une couche
Methocel 90 HG	P 100	gélifiée adhérente
Viscontran PS 22	G 200	Couche gélifiée non adhérente
Viscontran PK 72	G 4000	
Viscontran PL 52	G 20000	
H Y D R O X Y E T H Y L C E L L U L O S E		
Cellose ^{e)} QP 1000	P 1000	Désagrégation instantanée
Cellose QP 4400	P 4400	
Cellose QP 52000	P 52000	
Cellose WP 40	P 40	Formation d'une couche
Cellose WP 4400	P 4400	gélifiée adhérente
Natrosol ^{f)} 250 HHR	P 100000	Comprimé non cohérent
Natrosol 250 KR	P 1500	Désagrégation instantanée
Natrosol 250 JR	P 20	
Natrosol 250 MH	P	
Natrosol 250 HH	P 100000	Face non plane
Natrosol 250 M	P 6000	en début de
Natrosol 250 K	P 1500	gonflement
Natrosol 250 HHX	P 100000	

Tableau 3 (suite)

Nom	Forme et viscosité nominale/cP	Comportement du comprimé
H Y D R O X Y P R O P Y L C E L L U L O S E		
Klucel HF	G haute	Formation d'une couche gélifiée adhérente
Klucel GF	G moyenne	
Klucel LF	G basse	

- | | |
|---------------------------|------------------------------|
| a) Meyhall Chemical A.G. | d) Dow Chemical Europe S.A. |
| b) Henkel et Cie GmbH | e) Union Carbide Europe S.A. |
| c) Farbwerke Hoechst A.G. | f) Hercules Powder Company |

III.1.2 Polymères retenus

D'après les résultats des essais effectués avec chacun des excipients envisagés, il s'avère que seules deux hydroxypropylméthylcelluloses (HPMC) et deux hydroxyéthylcelluloses (HEC), toutes sous forme de poudre, répondent aux critères définis précédemment.

Parmi ces produits, nous avons finalement retenu les deux HPMC pour certaines raisons :

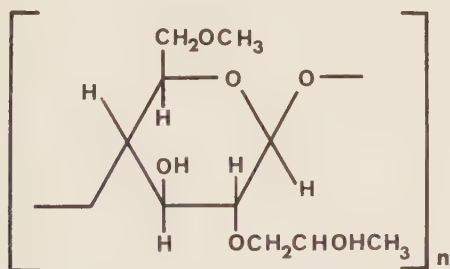
- Il existe une qualité pharmaceutique (Premium) répondant aux exigences américaines (FDA).
- Ils appartiennent à une classe comportant une vaste gamme de viscosité.
- De nombreux travaux ont été réalisés avec ce type de dérivé.

Il s'agit des produits suivants :

- Methocel 90 HG 15000 (ou, selon la nouvelle dénomination commerciale, Methocel K15M)
= HPMC 15000
- Methocel 90 HG 100 (ou K100)
= HPMC 100

III.1.3 Propriétés des Methocel^R HG⁵⁹⁻⁶¹

L'hydroxypropylméthylcellulose est obtenue par adjonction de chlorure de méthyle et d'oxyde de propylène à la cellulose.



Sur les trois hydroxyles disponibles des unités de glucose peut se substituer un nombre variable de radicaux méthoxyle ou hydroxypropoxyle (= degré de substitution); il peut également être désigné en pourcentage pondéral. Ceci permet d'expliquer les variations de solubilité et de viscosité de ces polymères.

Pour le Methocel HG, les substituants méthoxyles représentent 84-93% des groupements attachés aux molécules de glucose.

Le tableau 4 donne les caractéristiques des deux types retenus pour ce travail.

Tableau 4

*Caractéristiques des hydroxypropylmétylcelluloses
utilisées⁶⁰*

Sigles Propriétés	HPMC 100	HPMC 15000
Aspect, granulométrie	Poudre 95% ≤ 420 μm	
Viscosité nominale/cP	100	15000
Densité réelle * /g cm ⁻³	1,318	1,347
Point de gélification/°C	90	90
Poids moléculaire	26000	120000
Degré de polymérisation	140	650
Degré de substitution	Méthoxyle : 1,36 - 1,42 Hydroxypropoxyle: 0,18 - 0,23	

* Pycnomètre à air Beckman 930^{62,63}

III.2. Choix du traceur

Le but de ce travail n'étant pas le développement d'une forme galénique comportant un principe actif, notre choix s'est porté sur un simple traceur, le chlorure de potassium, répondant aux exigences suivantes :

- Forme ionisée en solution, conformément aux raisons analytiques exposées au paragraphe III.3.
- Stabilité chimique
- Solubilité élevée.

De plus, ce sel est peu coûteux, il permet d'obtenir des fractions granulométriques par simple broyage; en outre, il est utilisé en thérapeutique dans des formes à libération prolongée.

Les caractéristiques du chlorure de potassium utilisé sont les suivantes :

Provenance	: kalium chloratum Ph.Helv. VI/Eur (CH-4800 Zofingue)
Aspect	: cristaux $\geq 125 \mu\text{m}$
Densité réelle	: $1,984 \text{ g cm}^{-3}$
Solubilité	: 347 g dm^{-3}

III.3 Méthode de détermination de la libération du KCl

S'il existe plus de 200 tests permettant de déterminer la libération *in vitro* d'un principe actif à partir d'une forme solide⁶⁴, aucune n'est décrite dans la Ph. Helv. VI.

Les critères qui ont orienté le développement de la méthode utilisée pour ce travail sont les suivants :

- Dosage du KCl par conductimétrie.
- Possibilité de n'exposer qu'une seule face du comprimé en milieu de dissolution.
- Connaissance à tout instant de la quantité de KCl libérée.
- Méthode fiable et reproductible.

III.3.1 Conductimétrie, rappel théorique^{65,66}

Les solutions aqueuses d'électrolytes sont conductrices du courant électrique et obéissent à la loi d'Ohm. Celle-ci prédit que l'intensité d'un courant électrique I qui traverse un conducteur est proportionnelle à la différence de potentiel appliquée à ses extrémités :

$$I = GV \quad (12)$$

G = conductance

V = différence de potentiel.

A une température déterminée, la conductance est proportionnelle à la section A du conducteur et inversement proportionnelle à sa longueur l

$$G = \kappa \frac{A}{l} \quad (13)$$

κ = conductivité.

Il est donc possible, pour une solution d'électrolytes, de mesurer sa conductance en la plaçant à l'intérieur d'une cellule munie de deux électrodes et de constante K égal à l/A . La conductivité est alors donnée par

$$\kappa = \frac{1}{K} \quad (14)$$

En pratique, la constante K est déterminée en étalonnant la cellule au moyen d'une solution de référence dont la conductivité est connue.

La conductivité d'une solution d'électrolytes varie selon sa concentration, ou plus précisément selon son activité. On peut définir la conductivité molaire par

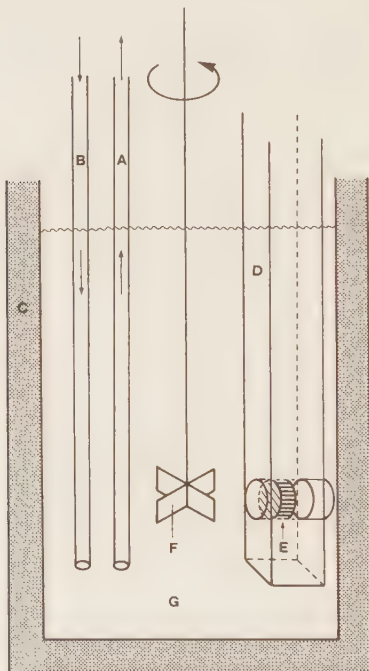
$$\Lambda = \frac{\kappa}{c} \quad (15)$$

c = concentration molaire.

III.3.2 Appareil de libération

La cellule de libération (fig. 2) appartient au groupe des méthodes de dissolution par convection forcée⁶⁷; une de ses caractéristiques est donc l'utilisation d'une agitation du milieu de dissolution, favorisant l'éloignement de la matière dissoute de la forme solide. Ce système, inspiré des travaux de *Milosovitch*⁶⁸ et repris par d'autres auteurs^{45,47,69-76}, permet de n'exposer qu'une seule face du comprimé à la dissolution.

Figure 2
Cellule de libération



Le milieu de dissolution (G) est contenu dans une enceinte en verre à double paroi (C), permettant de le thermostatiser. Le support en plexiglas (D) comporte un orifice d'un diamètre égal à celui du comprimé, dans lequel est insérée la matrice hydrophile (E). L'agitation du liquide est assurée par un moteur électrique et une ailette à quatre pales (F). Un tube de verre (A) permet de prélever en continu le milieu de dissolution qui est ramené à l'intérieur de l'enceinte par un autre tube (B).

L'ensemble du dispositif de dissolution, répondant aux exigences définies sous III.3 est représenté sur la figure 3.

Sous l'action de la pompe péristaltique, le milieu de dissolution circule constamment dans la cellule conductimétrique thermostatisée à la même température. Dans cette cellule, la conductivité est déterminée au moyen des deux électrodes et affichée sur le cadran du conductimètre. Celui-ci est relié à un enregistreur graphique permettant ainsi d'obtenir les valeurs de la conductivité à tout instant durant toute l'expérience.

III.4 Fabrication des comprimés

L'obtention des poudres de départ, leur mélange, la détermination de leurs caractéristiques puis leur compression sont décrits dans ce paragraphe.

Afin d'avoir le plus petit nombre de facteurs susceptibles d'influencer la libération du principe actif, la formulation retenue pour les comprimés ne comporte que l'excipient gélifiant et le chlorure de potassium.

Le dérivé cellulosique est tamisé, au moyen d'un tamis à courant d'air Alpine 2000⁷⁷ (Bösch Co, CH-8702 Zollikon); seule la fraction 63-100 μm est conservée pour constituer le comprimé.

Pour le chlorure de potassium, la même fraction (63-100 μm) est obtenue par broyage (broyeur à billes Erweka, Mapag A.G., CH-3001 Berne) puis tamisage. Une fraction granulométrique plus grossière (315-400 μm) est également retenue.

D'après les observations relatives sous III.1, la teneur en traceur dans la matrice est fixée à 50% pour la majorité des essais effectués.

L'HPMC et le chlorure de potassium sont mélangés avec un mélangeur à mouvement tridimensionnel Turbula (W.A. Bachofen, CH-4058 Bâle). La granulométrie identique des constituants favorise l'obtention d'un mélange homogène⁷⁸; cette condition n'est pas remplie lors du mélange de la fraction 316-400 μm de chlorure de potassium avec celle d'HPMC comprise entre 63-100 μm ⁷⁹.

Les densités réelles des mélanges obtenues sont reportées dans le tableau 5.

Tableau 5

Densités réelles des mélanges (pycnomètre Beckman 930)

Mélanges	% HPMC	Densité réelle /g cm ⁻³
KCl 63-100 μm + HPMC 15000	50	1,609
KCl 63-100 μm + HPMC 100	50	1,580
KCl 316-400 μm + HPMC 15000	50	1,609
KCl 316-400 μm + HPMC 100	50	1,578
KCl 63-100 μm + HPMC 15000	70	1,490
KCl 63-100 μm + HPMC 15000	60	1,544
KCl 63-100 μm + HPMC 15000	40	1,667
KCl 63-100 μm + HPMC 15000	30	1,735

Les différents mélanges sont comprimés manuellement à l'aide d'une presse Specac (Kontron A.G., CH-8048 Zurich), munie d'un jeu de matrice-poinçon plat de 15 mm.

Les forces de compression appliquées varient entre 5 et 50 kN, correspondant approximativement à une pression, pour le comprimé, de 28 et de 280 MNm⁻². La quantité de mélange comprimée est dans la plupart des cas égale à 500 mg.

III.5 Caractérisation des comprimés

De nombreux essais permettent de caractériser les comprimés^{11,80}. Pour les matrices hydrophiles à l'état sec, il nous a semblé nécessaire de retenir la détermination de la porosité et du diamètre moyen des pores, ainsi que l'examen macro- et microscopique. Ces caractéristiques sont en effet susceptibles d'intervenir dans la cinétique de libération. Il est à noter que les essais de résistance à l'écrasement du comprimé, au moyen d'un appareil Heberlein Schleuniger 2 E (Schleuniger + Co, CH-8033 Zurich) sont en général irréalisables avec des matrices hydrophiles; en effet, elles ne se rompent pas mais se déforment.

III.5.1 Détermination de la porosité

Le terme général de *porosité* exprime le rapport entre le *volume vide* et le *volume total*, ou *apparent*, d'une substance; elle s'exprime souvent en pourcent^{81,82}.

La porosité ϵ du comprimé est calculée à partir de ses dimensions (micromètre à comparateur Roch, CH-1180 Rolle),

de son poids et de la densité réelle du mélange ρ_r , selon

$$\varepsilon = 100 \left[1 - \left(\frac{\rho_a}{\rho_r} \right) \right] \quad (16)$$

où ρ_a = densité apparente du comprimé.

III.5.2 Détermination du diamètre moyen des pores

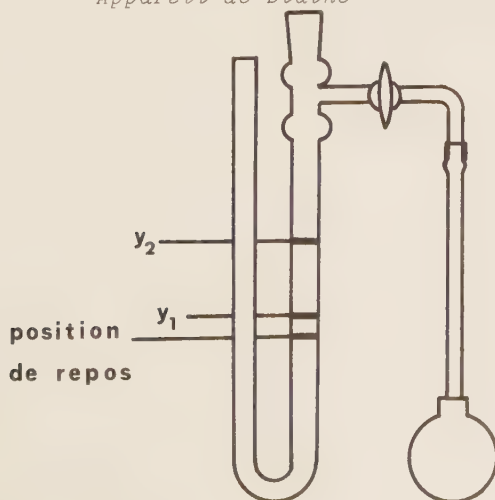
Appareillage

La théorie des flux d'air à travers les matières poreuses, qui permet de mesurer la surface spécifique d'une poudre, s'applique aussi à la détermination du diamètre moyen des pores d'un comprimé⁸³.

Le perméabilimètre de Blaine (ATA Prolabo, CH-1200 Genève) est un appareil de choix pour ces méthodes de mesure^{84,85} (fig. 4).

Figure 4

Appareil de Blaine

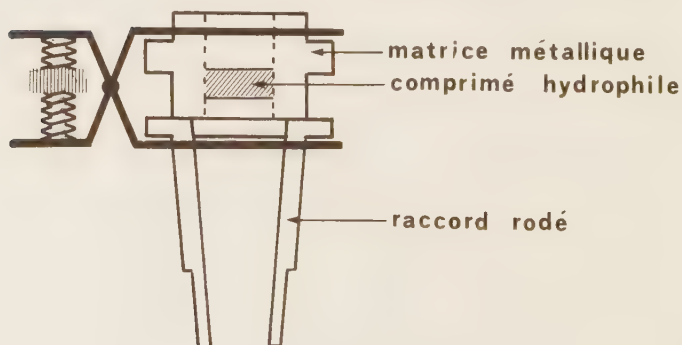


Il est composé d'un tube de verre rempli d'un liquide, ouvert à l'une de ses extrémités et comportant à l'autre une poire en caoutchouc; elle permet, une fois la cellule de mesure placée, d'aspirer le liquide et de le faire monter jusqu'au point y_2 ; le robinet placé sur le tube est alors fermé. Lorsque le liquide revient à sa position de repos, il entraîne de l'air qui passe au travers de l'échantillon à mesurer.

Le perméabilimètre de Blaine étant prévu initialement pour évaluer la surface spécifique de poudres, nous avons adapté un dispositif permettant de fixer, en lieu et place du lit de poudre, la matrice hydrophile étudiée (fig. 5).

Figure 5

Dispositif de fixation du comprimé



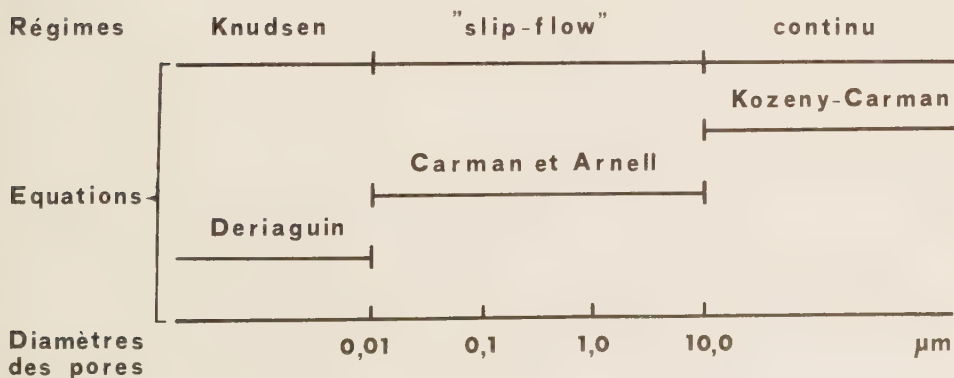
La matrice contenant le comprimé est plaquée, au moyen d'une pince serre-joints sphérique, sur la tranche d'un raccord cônique en verre, dont l'extrémité rodée s'emboîte dans le tube de l'appareil de Blaine. L'étanchéité entre la matrice et le raccord en verre est assurée par une fine couche de graisse de silicone.

Régimes d'écoulement

Avec le temps nécessaire au liquide pour revenir de y_2 à y_1 , on calcule le diamètre moyen des pores du comprimé. D'après la dimension de ces pores, différents régimes d'écoulement de l'air se produisent au travers de l'échantillon. Ces derniers sont rappelés dans le tableau 6, qui mentionne également les auteurs des équations de base à partir desquelles les formules applicables à l'appareil de Blaine ont été déduites.

Tableau 6

Equations des régimes d'écoulement



- Régime d'écoulement continu

Lorsque la dimension des particules qui s'écoulent est beaucoup plus petite que celle des pores, le régime d'écoulement est continu; c'est le cas lorsque le diamètre moyen des pores est plus grand que 10 μm . Il est calculé d'après la formule :

$$d_h^2 = \frac{16k \ln(y_2/y_1)}{2\rho_m g} \left(\frac{d_m}{d_p} \right)^2 \frac{L\eta}{\epsilon t} \quad (17)$$

d_h = diamètre moyen des pores

d_m = " du tube de verre

d_p = " de l'échantillon

k = constante (en général $k = 5$)

$y_1; y_2$ = hauteur du liquide dans le manomètre

ρ_m = densité du liquide

g = accélération due à la pesanteur

L = épaisseur de l'échantillon

η = viscosité de l'air

ϵ = porosité de l'échantillon

t = temps de chute du liquide entre y_2 et y_1 .

- Régime d'écoulement de Knudsen

Il est caractérisé par un libre parcours moyen des particules du fluide, de l'ordre de grandeur de la dimension des pores ($< 0,01 \mu\text{m}$). Dans ce cas, on calcule le diamètre moyen des pores de l'échantillon avec la formule suivante :

$$d_h = \frac{1,36 L \ln(y_2/y_1)}{\rho_m g} \left(\frac{d_m}{d_p} \right)^2 \left(\frac{M}{RT} \right)^{\frac{1}{2}} \frac{p}{(1-\epsilon)\epsilon t} \quad (18)$$

M = poids moléculaire de l'air

R = constante des gaz

T = température absolue

p = pression

- Régime "slip-flow"

Il se rencontre dans l'intervalle (0,01-10 μm)
séparant le régime de Knudsen du régime continu. La formule 19
permet de calculer le diamètre moyen des pores :

$$d_h = \frac{B}{2A} \left[\left(1 + \frac{4AC}{B^2} \right)^{\frac{1}{2}} - 1 \right] \quad (19)$$

dans laquelle

$$A = \frac{1}{16 k_s \eta}$$

$$B = \frac{1}{3k_s p} \left(\frac{8RT}{\pi M} \right)^{\frac{1}{2}}$$

$$C = \frac{L \ln(y_2/y_1)}{2\epsilon \rho_m g t} \left(\frac{d_m}{d_p} \right)^2$$

k_s = constante (en général = 2,5).

- Formules utilisées

Pour nos expériences, nous avons utilisé les valeurs suivantes pour les équations citées :

$$\begin{aligned}
 d_p &= 15,0 \text{ mm} & p &= 1,013 \cdot 10^5 \text{ Pa} \\
 d_m &= 6,8 \text{ mm} & \eta &= 1,81 \cdot 10^{-5} \text{ Pa s} \\
 Y_2 &= 70 \text{ mm} & T &= 295 \text{ K} \\
 Y_1 &= 15 \text{ mm} & R &= 8315 \text{ J K}^{-1} \text{ kmol}^{-1} \\
 K &= 5 & g &= 9,81 \text{ m s}^{-2} \\
 \rho_m \text{ (phthalate de dibutyle)} &= 1,05 \cdot 10^3 \text{ kg m}^{-3} \\
 \rho_m \text{ (mercure)} &= 13,50 \cdot 10^3 \text{ kg m}^{-3}
 \end{aligned}$$

Les formules (17-19) prennent la forme indiquée dans le tableau 7.

Tableau 7

Formules utilisées pour les différents régimes d'écoulement

Diamètre des pores	Liquide utilisé	Formules ($d_h = \mu\text{m}$; $L = \text{mm}$; $t = \text{s}$)
$> 10 \mu\text{m}$	Phtalate de dibutyle	$d_h = 4,57 \left(\frac{L}{\varepsilon t} \right)^{\frac{1}{2}} \quad (20)$
$10 \text{ à } 0,01 \mu\text{m}$	Mercure	$d_h = 0,442 \left[\left(1 + 8,84 \frac{L}{\varepsilon t} \right)^{\frac{1}{2}} - 1 \right] \quad (21)$
$< 0,01 \mu\text{m}$	Mercure	$d_h = 1,13 \left(\frac{L}{(1-\varepsilon)\varepsilon t} \right) \quad (22)$

III.6 Caractérisation des comprimés hydratés

Après une brève introduction consacrée au phénomène de gonflement des polymères, on décrit les méthodes utilisées pour caractériser le comportement des différentes matrices hydrophiles au contact du milieu de libération.

III.6.1 Rappel sur le gonflement des polymères

Le phénomène de gonflement est à la base du principe des matrices hydrophiles. Il est habituel de parler de gonflement du polymère et non pas du solvant, le polymère étant l'élément solide. D'autre part, il possède une structure macromoléculaire permettant d'imaginer plus facilement sa pénétration par les molécules du solvant, plus petites et plus mobiles; d'ailleurs, il n'y a gonflement que lorsque celles-ci pénètrent dans le polymère⁸⁶. Cette intrusion résulte essentiellement des échanges de position entre les molécules du polymère et celles du solvant, dus à leur énergie thermique.

III.6.2 Absorption du milieu par les matrices hydrophiles

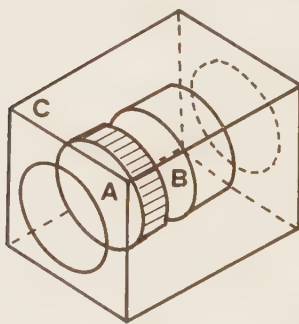
Fatt et Goldstick⁸⁷, dans le cas de membranes gonflantes, ont constaté que la quantité de liquide absorbée est fonction de la racine carrée du temps. L'hydratation relative, et par conséquent, le volume de l'épaisseur hydratée, diminue lorsque la profondeur de pénétration du liquide augmente.

Des essais préliminaires ont montré que la méthode de détermination de l'absorption du milieu, prévue pour les

comprimés conventionnels^{88,89}, ne s'applique pas aux matrices hydrophiles : le liquide entraîne en effet un gonflement du comprimé, ce qui bloque le phénomène d'absorption. Par conséquent, nous avons mis au point une méthode permettant de déterminer par gravimétrie la quantité de milieu de dissolution absorbé par une face du comprimé hydrophile.

Le dispositif (fig. 6) est formé d'un bloc de plexiglas (C), qui comporte en son centre une cavité cylindrique de diamètre égal à celui de la matrice hydrophile (A), permettant l'insertion de cette dernière. Un bouchon de plexiglas (B) placé à l'une des ouvertures, masque une des faces du comprimé. L'étanchéité est assurée par de la graisse de silicone.

Figure 6
Support du comprimé



Le support comportant le comprimé inséré à 0,5 cm de la surface, est préalablement taré. Après son immersion pendant un temps donné, le dispositif est retiré du milieu et pesé après élimination, au moyen d'un papier filtre, du liquide

adhérant au plexiglas. La différence des poids avant et après immersion correspond à la quantité de milieu de dissolution absorbé.

III.6.3 Variation des dimensions de la matrice

Souvent les matrices hydrophiles sont caractérisées par leur changement de volume au cours du processus de libération^{6,23,27}.

Dans cette étude, le gonflement n'ayant lieu que sur une face du comprimé, la détermination de l'augmentation du volume de la matrice hydrophile est relativement aisée. A cet effet, nous utilisons le dispositif décrit précédemment. L'épaisseur de la matrice, au temps zéro et après différents temps d'immersion dans le milieu de libération, est mesurée à travers le plexiglas avec un binoculaire à objectif gradué.

III.7 Mode opératoire d'un essai de libération

Le comprimé, mesuré et pesé, est inséré à une profondeur de 8 mm dans le support (fig.2). Un bouchon obture l'orifice postérieur et l'étanchéité est assurée par de la graisse de silicone. Le milieu avec lequel tous les essais sont effectués (HCl 0,01N) est préparé avec de l'eau distillée puis bouillie pour éviter la formation de bulles d'air. Ce milieu (500 ml) est placé dans la cellule. Lorsque la température de thermostatisation est atteinte (37°), la pompe péristaltique alimentant la cellule de mesure conductimétrique est mise en

marche. Le conductimètre est réglé de façon à afficher une conductance égale à zéro; le traceur de l'enregistreur graphique est placé sur la ligne de base. Après avoir mis en route l'agitation, le support est introduit dans le milieu; l'enregistrement est alors enclenché et la dissolution commence.

La fin de l'expérience est donnée lorsque la conductance atteint un plateau.

III.8 Calculs à partir des profils de libération

Dans ce chapitre, nous décrivons la méthode de détermination de la quantité de traceur libéré, le choix et les calculs des paramètres caractérisant les dissolutions ainsi que leurs comparaisons.

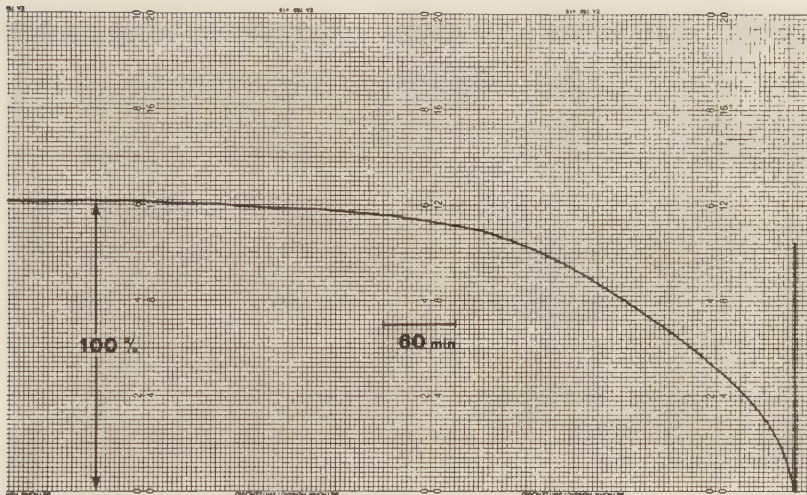
Pourcentage de traceur libéré

L'enregistrement graphique de l'évolution de la conductance du milieu durant la libération du chlorure de potassium à partir d'une face d'un comprimé hydrophile offre l'allure générale représentée sur la figure 7.

Pour déterminer le pourcentage de chlorure de potassium libéré par la matrice hydrophile à différents temps, nous avons adopté une méthode évitant de multiples opérations. La valeur constante de la conductance dès l'apparition du plateau (fig. 7) correspond à une libération de 100% du chlorure de potassium (vérifié par une solution étalon).

Figure 7

Profil-type de libération



En outre, la linéarité de la réponse, pour les valeurs intermédiaires (au maximum $5 \cdot 10^{-3}$ M), a été confirmée par une méthode de dosage par absorption atomique. Il est ainsi possible, au moyen d'une simple règle de trois, de calculer le pourcent de chlorure de potassium libéré à n'importe quel moment de l'essai.

Reproductibilité des résultats

La reproductibilité est testée en effectuant cinq essais de libération à partir de la face supérieure de comprimés d'un même lot; le coefficient de variation, calculé pour les différents temps, atteint une valeur maximale au début de l'expérience (7,4%). Par la suite, on effectue trois essais pour chaque formule étudiée.

Avec le type de presse utilisé, la force de compression appliquée sur une poudre n'est pas totalement transmise et la densité à l'intérieur du comprimé n'est pas homogène⁹⁰; nous avons alors effectué le test en exposant la face inférieure des comprimés. Les résultats obtenus prouvent une libération équivalente pour les deux faces de la matrice hydrophile.

Paramètres de libération

Afin de caractériser la libération du traceur pour les différents types de comprimés hydrophiles et d'en saisir les éventuelles variations, nous avons cherché à appliquer les équations exposées dans le chapitre II. Elles font apparaître une relation linéaire entre la quantité de principe actif libérée par unité de surface et la racine carrée du temps. L'obtention de relations linéaires présente l'avantage de pouvoir comparer les pentes pour conclure sur les différences constatées. Or, pour les matrices hydrophiles, cette linéarité n'existe qu'entre 30 et 75% environ de principe actif libéré. En dehors de cet intervalle, des déviations sont constatées en raison du temps nécessaire à l'établissement de l'état stationnaire et de l'épuisement de la matrice.

Dans le but de confirmer que le processus de libération constaté peut être décrit au moyen d'un polynôme de premier degré ($Q = C + Bt^{\frac{1}{2}}$), nous effectuons systématiquement un test de linéarité⁹¹ sur les quantités libérées par unité de surface, exprimées en pourcent ou en mg, en fonction de la racine carrée

du temps. A la suite d'essais préliminaires, nous ne retenons que les valeurs comprises entre environ 30 et 75% de libération.

Lorsque l'hypothèse est acceptée, les paramètres de la droite de régression sont calculés par la méthode des moindres carrés.

A partir de là, nous pouvons tirer :

- la vitesse de libération qui correspond à la pente B de la droite,
- le temps de demi libération ($t_{50\%}$), équivalent au temps nécessaire à la libération de la moitié de la dose égal à $(50-C)/B$,
- le temps de latence (extrapolé) t_0 , valeur obtenue en égalant Q à 0.

A titre d'exemple, nous avons choisi pour illustrer la détermination des paramètres de libération, les résultats obtenus lors de l'étude de reproductibilité (tabl. 8).

La formule des cinq matrices hydrophiles testées est la suivante :

HEC 40	250 mg
--------	--------

KCl 63-100 μm	250 mg
--------------------------	--------

(force de compression = 50 kN)

Tableau 8

*Pourcentages de chlorure de potassium libérés à
différents temps*

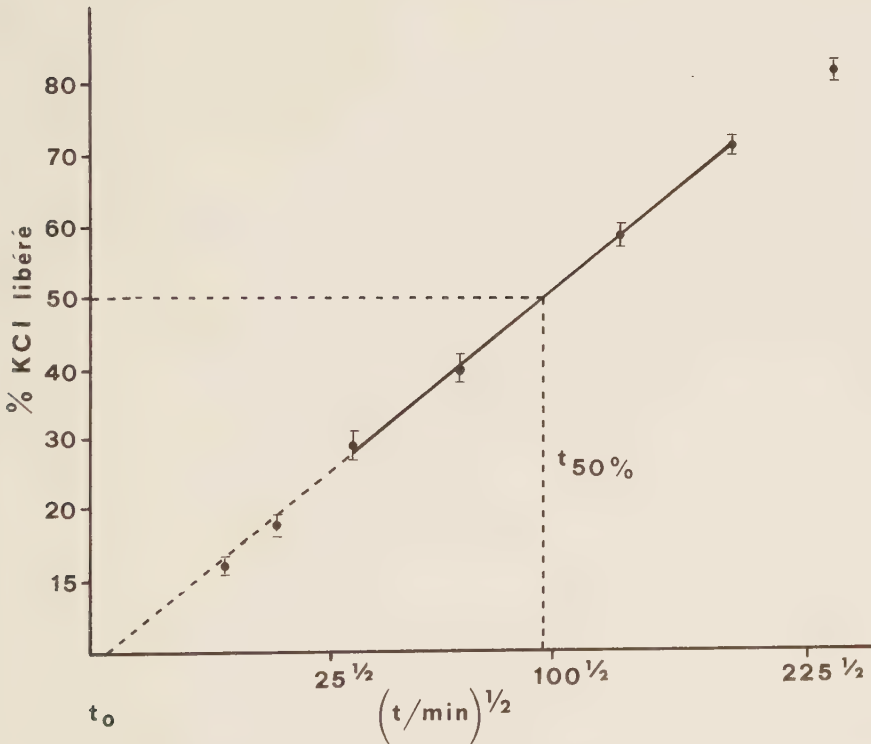
Temps /min	$t^{\frac{1}{2}}$	E s s a i s					$\bar{x}$	s	c.v.
		A	B	C	D	E			
7,5	2,74	12,2	13,0	11,5	13,7	12,2	12,5	0,9	7,2
15	3,87	18,4	20,0	17,5	20,5	17,6	18,8	1,4	7,4
30	5,47	26,8	28,9	25,2	30,1	26,0	27,4	2,0	7,4
60	7,74	38,6	41,1	36,6	42,3	38,2	39,4	2,3	5,8
120	10,95	56,1	57,7	55,3	58,5	56,1	56,8	1,3	2,4
180	13,41	70,7	70,3	69,1	71,5	69,9	70,3	0,9	1,3
240	15,49	81,3	81,3	80,5	81,0	79,7	80,8	0,7	0,9
300	17,32	82,2	87,0	87,8	87,6	86,2	87,4	0,8	1,0

Le traitement de ces résultats fournit les paramètres
de libération mentionnés dans la figure 8.

Figure 8

Droite de régression, $t_{50\%}$ et t_o

Equation de la droite de régression	Test de linéarité		$t_{50\%}$ /min	t_o /min
	F_{calc}	$F_{0,05}$		
$q = -2,35 + 5,40 t^{\frac{1}{2}}$ $s_b = 0,13$	0,24	$F(2;16) = 3,63$	94,0	0,2



Lors de l'étude de l'influence de facteurs technologiques, nous comparons les vitesses B par un test de parallélisme⁹¹, ainsi que les valeurs de $t_{50\%}$ ⁹² et de t_o .

IV. Influence de différents facteurs technologiques

Après la description, dans la partie précédente, des méthodes de caractérisation des matrices hydrophiles, nous exposons dans ce chapitre les résultats de l'influence de différents facteurs technologiques sur la libération du principe actif à partir d'une seule face du comprimé; le cas de la forme entière sera traité dans le chapitre suivant.

Les paramètres technologiques susceptibles d'être modifiés sont nombreux. Dans le but de mieux saisir le phénomène de libération et de pouvoir l'orienter selon les exigences thérapeutiques, les facteurs suivants sont étudiés :

- viscosité de l'excipient gélifiant
- force de compression
- granulométrie du principe actif
- épaisseur du comprimé
- proportion des constituants.

D'autre part, nous nous sommes intéressé aux profils de libération du chlorure de potassium à partir de matrices hydrophiles recouvertes, en plus, d'une couche d'excipient. Nous avons également déterminé les caractéristiques de libération de

comprimés formés d'un noyau de chlorure de potassium entouré par une couche de HPMC.

Pour chacun des facteurs étudiés, la discussion des résultats est précédée d'un tableau regroupant les principales caractéristiques des comprimés concernés.

IV.1 Viscosité de l'excipient gélifiant

A notre connaissance, aucune étude ne concerne l'influence de la viscosité de l'excipient gélifiant. Les brevets déposés par *Christenson* et *Dale*¹³ ne parlent pas de viscosité minimale pour l'excipient hydrophile, mais seulement de critères qualitatifs. Il nous a donc paru d'intérêt de comparer la libération obtenue avec deux agents gélifiants du même groupe chimique, mais de viscosité différente (tabl. 9).

Tableau 9

*Influence de la viscosité de l'excipient : caractéristiques
des comprimés*

Formulation	HPMC 100 250 mg KCl 63-100 μ m 250 mg	HPMC 15000 250 mg KCl 63-100 μ m 250 mg
Force de compression/kN	50	50
Epaisseur/mm	1,97 s = 0,02	2,00 s = 0,03
Porosité/%	10,98 s = 1,30	11,90 s = 0,67
Temps de chute du mercure/s	814 s = 122	296 s = 48
Diamètre moyen des pores/ μ m	0,042 s = 0,007	0,099 s = 0,010

Résultats et discussion

Les résultats de la libération sont donnés dans le tableau 10.

Tableau 10

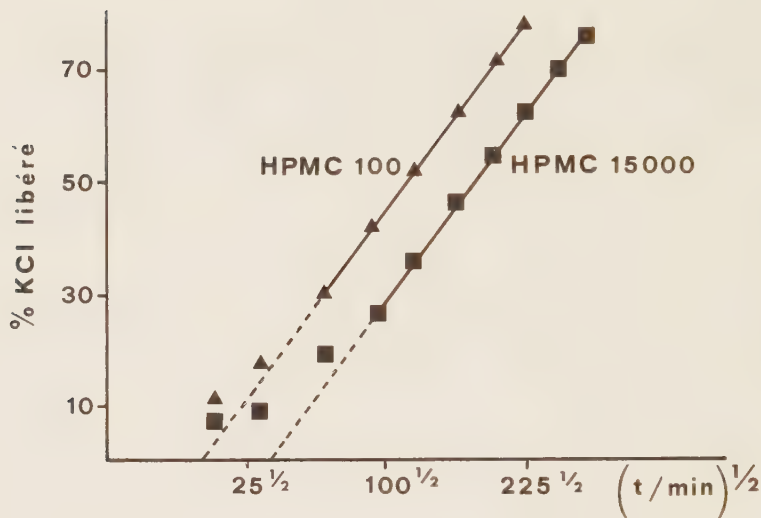
Influence de la viscosité de l'excipient : paramètres de libération

Formulation		HPMC 100 250 mg KCl 63-100 μ m 250 mg	HPMC 15000 250 mg KCl 63-100 μ m 250 mg
Equation de la droite de régression		$q = -24,65 + 7,02 t^{\frac{1}{2}}$ $s_b = 0,38$	$q = -40,48 + 7,00 t^{\frac{1}{2}}$ $s_b = 0,15$
Test de linéarité	F _{calc}	0,008	0,072
	F _{0,05}	F(4;12) = 3,26	F(5;14) = 2,96
t ₀ /min		12,3	33,4
t _{50%} /min		113,1	167,1
Test de parallélisme		t _{calc} = 0,035 < t _{0,05} (9) = 2,262	

La représentation graphique des points expérimentaux et des deux droites de régression calculées se trouve dans la figure 9.

Figure 9

Influence de la viscosité de l'excipient



Pour les deux formules, les vitesses de libération du chlorure de potassium sont semblables ($t_{\text{calc}} < t_{\text{table}}$). Ces observations confirment donc l'absence d'influence de la viscosité du gel proprement dit ou *macroviscosité* sur la vitesse de diffusion du traceur.

En effet, en accord avec les résultats obtenus par Doelker⁹⁴ avec des gels polyacryliques, l'absence de différence de vitesse de libération implique une constance de la *microviscosité* ou viscosité du solvant.

Par contre, les valeurs de $t_{50\%}$ ou de t_0 diffèrent de façon importante; elles sont supérieures pour une viscosité élevée.

Afin de tenter d'élucider cette dernière constatation, nous avons déterminé les quantités du milieu de libération absorbées par ces deux types de matrices.

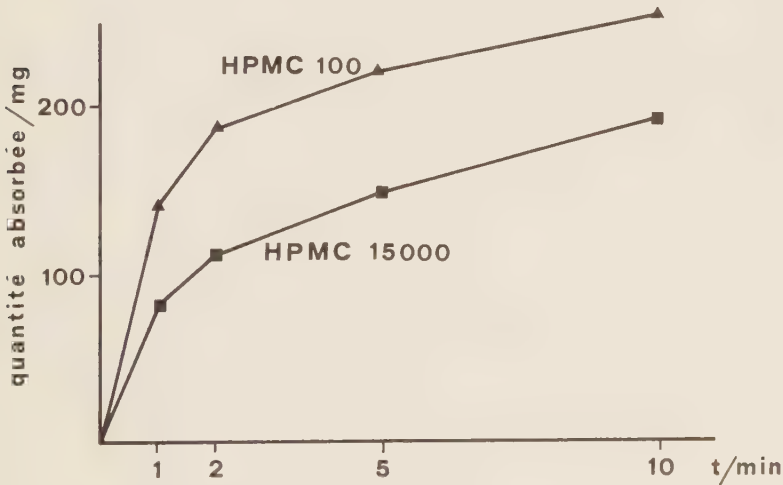
Absorption du milieu de libération

La figure 10 représente la quantité en poids de milieu de libération absorbée par chacune des formes étudiées.

L'excipient de faible viscosité (diamètre moyen des pores de la matrice = 0,042 μm) absorbe deux fois plus de milieu que le dérivé plus visqueux (diamètre moyen des pores = 0,099 μm).

Figure 10

Influence de la viscosité de l'excipient : absorption du milieu de libération



La plus forte viscosité formée par la HPMC 15000 à la surface de la matrice retarderait donc la pénétration du milieu de dissolution durant les premiers moments de

l'immersion. Cette constatation permet d'expliquer la différence des $t_{50\%}$ et des t_0 .

IV.2 Force de compression

La force de compression influence très souvent la libération des principes actifs incorporés dans des comprimés conventionnels ou dans différents types de matrices^{95, 96}.

Afin de mettre en évidence une éventuelle action de ce facteur dans nos conditions expérimentales, la libération est mesurée à partir de matrices hydrophiles de même formulation mais obtenues avec des forces de compression différentes (tabl. 11).

Tableau 11

Influence de la force de compression; caractéristiques des comprimés

Formulation	HPMC KCL	100 63-100 μ m	250 mg 250 mg
Force de compression/kN	50	10	5
Epaisseur/mm	1,97 s = 0,02	2,26 s = 0,04	3,12 s = 0,15
Porosité/%	10,98 s = 1,30	22,86 s = 1,36	43,40 s = 2,81
Temps de chute du liquide/s	814* s = 122	30** s = 10	1**
Diamètre moyen des pores/ μ m	0,042 s = 0,007	2,41 s = 0,49	12,28 s = 0,25

* Mercure.

** Phtalate de dibutyle.

Résultats et discussion

Les résultats des calculs effectués à partir des profils de libération (fig. 11) sont indiqués dans le tableau 12.

Tableau 12

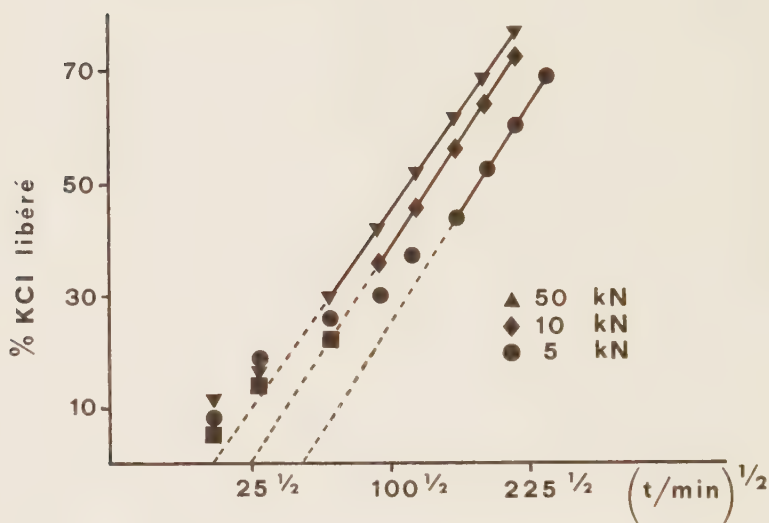
Influence de la force de compression : paramètres de libération

Formulation		HPMC 100 KCl 63-100 µm	250 mg 250 mg	
Force de compression/kN		50	10	5
Equation de la droite de régression		$q = -24,65 + 7,02 t^{\frac{1}{2}}$ $s_b = 0,37$	$q = -39,80 + 7,91 t^{\frac{1}{2}}$ $s_b = 0,23$	$q = -53,79 + 7,93 t^{\frac{1}{2}}$ $s_b = 0,50$
Test de linéarité	F _{calc}	0,088	0,059	0,706
	F _{0,05}	F(4;12) = 3,26	F(3;10) = 3,71	F(2;8) = 4,46
t ₀ /min		12,3	25,3	46,0
t _{50%} /min		113,1	128,9	171,3
Test de parallélisme		F _{calc} = 0,54 < F _{0,05} (2;9) = 4,26		

La figure 11 illustre les profils de libération.

Figure 11

Influence de la force de compression



Le test de parallélisme permet de conclure que la vitesse de libération du chlorure de potassium est la même pour les trois forces étudiées. Cette observation confirme les résultats obtenus par Huber²² et Ventouras^{6,33} pour des forces de compression comprises entre 20 et 120 kN mais à partir de comprimés obtenus après granulation.

Par conséquent, la force de compression n'influence pas la vitesse de libération, ce qui peut constituer un avantage pour ce type de forme galénique.

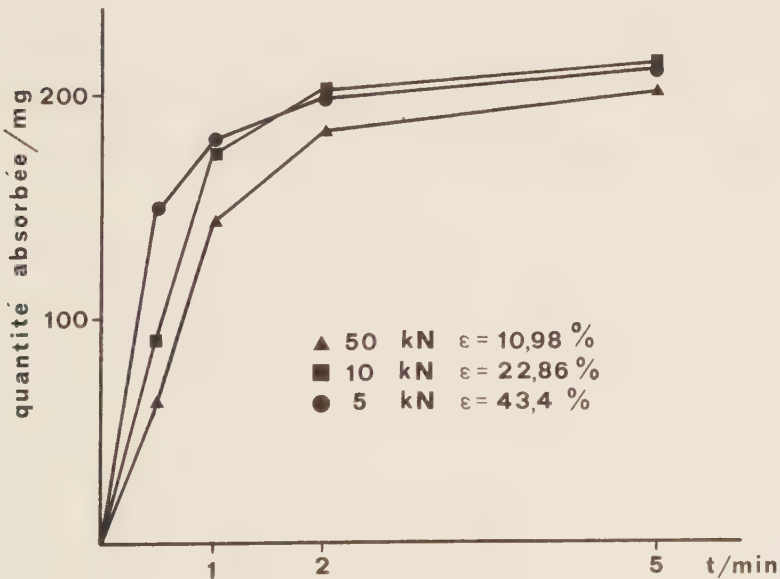
En revanche, les t_0 et les $t_{50\%}$ sont très différents selon la force de compression; ils augmentent lorsque celle-ci diminue.

Cette dernière observation nous a amené à déterminer les quantités de milieu de libération absorbées, durant les premières minutes de leur immersion, par ces trois types de matrices.

L'analyse de la figure 12 révèle une relation directe entre l'absorption du milieu et la libération du traceur. Ainsi, la matrice dont la porosité (10,98%) et le diamètre moyen des pores (0,042 μm) sont les plus faibles absorbe le moins de liquide; les valeurs de t correspondantes sont également les plus basses.

Figure 12

Influence de la force de compression : absorption du milieu de dissolution



Par contre, les valeurs des t sont les plus élevées pour la matrice qui absorbe le plus de liquide et dont la porosité (43,4%) et le diamètre moyen des pores (12,28 μm) sont les plus grands.

Il semble donc que la rapide pénétration du liquide dans une matrice, dont le diamètre moyen des pores est grand, entraîne un phénomène de gélification qui freine, par la suite, l'absorption de liquide. Ceci retarde l'établissement d'un processus de libération régulier, confirmé par la valeur du temps de latence extrapolé.

IV.3 Granulométrie du traceur

Plusieurs travaux sont consacrés à l'influence, sur la libération, de la taille du granulé utilisé pour la fabrication des comprimés à action prolongée^{8, 97, 98}. Par contre, à notre connaissance, il n'en existe aucun qui traite du rôle de la dimension des particules du principe actif incorporé à une matrice hydrophile.

Ceci nous a amené à étudier les profils de dissolution obtenus à partir de matrices hydrophiles réalisées avec du chlorure de potassium de diverses caractéristiques granulométriques (tabl. 13).

Tableau 13

*Influence de la granulométrie : caractéristiques
des comprimés*

Formulation	HPMC 100 KCl	250 mg 250 mg
Granulométrie	63-100 μm	315-400 μm
Force de compression/kN	50	50
Epaisseur/mm	1,97 s = 0,02	1,95 s = 0,01
Porosité/%	10,98 s = 1,32	9,71 s = 0,51
Temps de chute du mercure/s	814 s = 122	1007 s = 96
Diamètre moyen des pores/ μm	0,042 d = 0,007	0,087 s = 0,005

Résultats et discussion

Les résultats des calculs effectués à partir des
profils de libération sont consignés dans le tableau 14.

Tableau 14

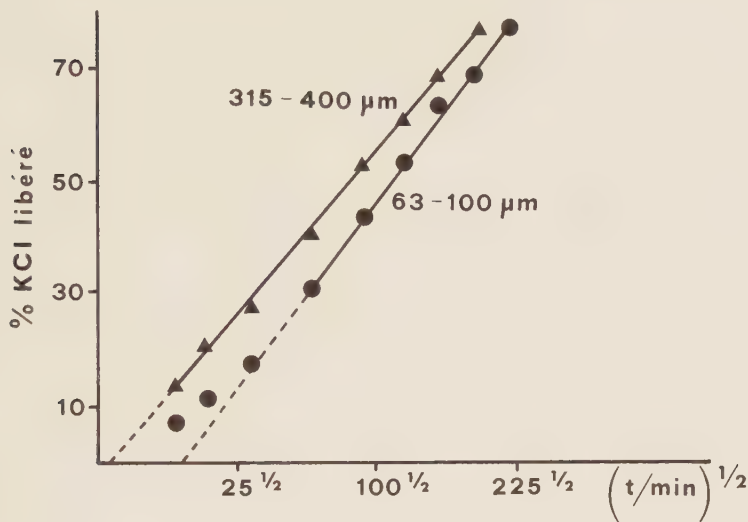
Influence de la granulométrie : paramètres de libération

Formulation		HPMC KCl	100	250 mg 250 mg
Granulométrie		63-100 μm		315-400 μm
Force de compression/kN		50		50
Equation de la droite de régression		$q = - 24,65 + 7,02 t^{\frac{1}{2}}$ $s_b = 0,38$		$q = -3,66 + 5,68 t^{\frac{1}{2}}$ $s_b = 0,15$
Test de linéarité	F_{calc}	0,088		0,209
	$F_{0,05}$	$F(4;12) = 3,26$		$F(7;18) = 3,47$
t_0/min		12,3		0,4
$t_{50\%}/\text{min}$		113,1		87,1
Test de parallélisme		$t_{\text{calc}} = 1,91 < t_{0,05}(11) = 2,20$		

Il est à noter que pour la forme contenant les particules de chlorure de potassium de grande taille, la linéarité est satisfaite sur un intervalle plus étendu, de 12 à 75% de principe actif libéré (fig. 13).

Figure 13

Influence de la granulométrie du principe actif

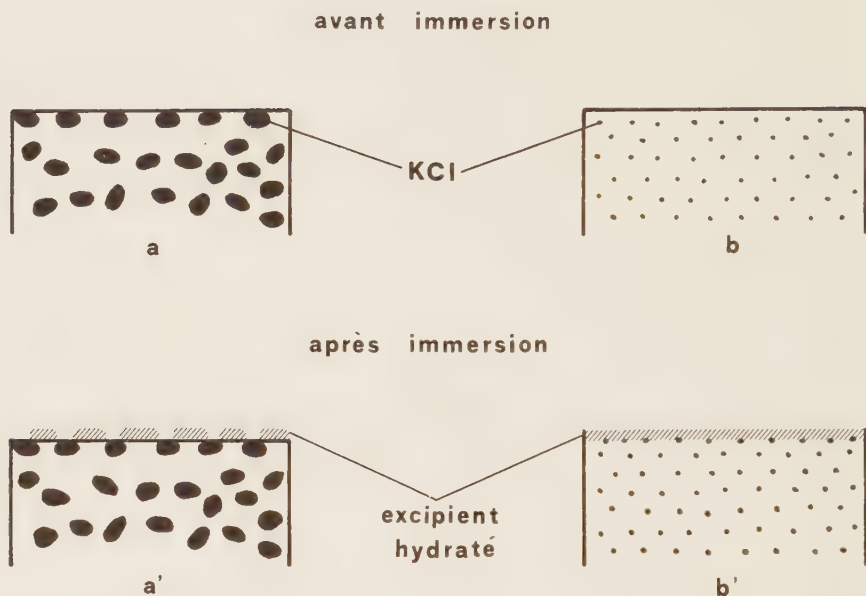


La vitesse de libération du traceur est la même pour les deux formes considérées, ce qui permet de conclure qu'elle est indépendante de la grandeur des particules.

Par contre, les valeurs de $t_{50\%}$ et t_0 varient selon la granulométrie du chlorure de potassium, de même que la limite inférieure du pourcentage à partir duquel il y a linéarité. Ces différences s'expliquent ainsi : lors de la compression, les grosses particules de traceur laissent à la surface du comprimé des zones relativement importantes, exemptes de dérivé cellulosique, constituées exclusivement de chlorure de potassium (fig. 14 a), alors que pour des particules de même taille que celles de l'excipient, la dispersion est plus homogène (fig. 14 b).

Figure 14

Structure schématique de la matrice hydrophile



Avec cette structure des comprimés et lors de l'immersion, les grosses particules de traceur présentes à la surface ne sont pas immédiatement englobées par le réseau gélifié; elles restent donc exposées au milieu de libération, entraînant leur rapide dissolution (fig. 14 a'). En revanche, pour des comprimés formés d'un mélange de même granulométrie, le dérivé cellulosique forme très rapidement une couche continue qui freine le processus de dissolution initiale (fig. 14 b').

IV.4 Epaisseur du comprimé

Dans le but de déterminer si l'épaisseur du comprimé, directement reliée à sa masse, influe sur la cinétique de libération, nous avons procédé à des essais à partir de comprimés de même formulation, mais de poids différents (tabl. 15).

Tableau 15

Influence de l'épaisseur : caractéristiques des comprimés

Formulation	HPMC 15000 KCl 63-100 μm 50% 50%			
Force de compression/kN	50	50	50	50
Epaisseur/mm	1,06 s = 0,00	1,99 s = 0,04	2,95 s = 0,02	3,90 s = 0,03
Poids/mg	251 s = 3,48	499 s = 3,00	748 s = 4,60	1001 s = 2,50
Porosité/%	17,90 s = 2,33	12,75 s = 1,51	12,34 s = 1,38	10,74 s = 1,89
Temps de chute du mercure/s	40 s = 12	195 s = 80	415 s = 106	519 s = 69
Diamètre moyen des pores/ μ m	0,211 s = 0,014	0,139 s = 0,035	0,113 s = 0,02	0,116 s = 0,023

Résultats et discussion

Les équations des droites de régression citées dans le tableau 16 mettent en relation la quantité de chlorure de potassium libérée, en milligramme, avec la racine carrée du temps, et non pas le pourcentage. Le tableau comporte également le temps calculé nécessaire à la libération de 200 mg de traceur ($t_{200 \text{ mg}}$).

La représentation des droites de libération est donnée dans la figure 15.

Figure 15

Influence de l'épaisseur du comprimé

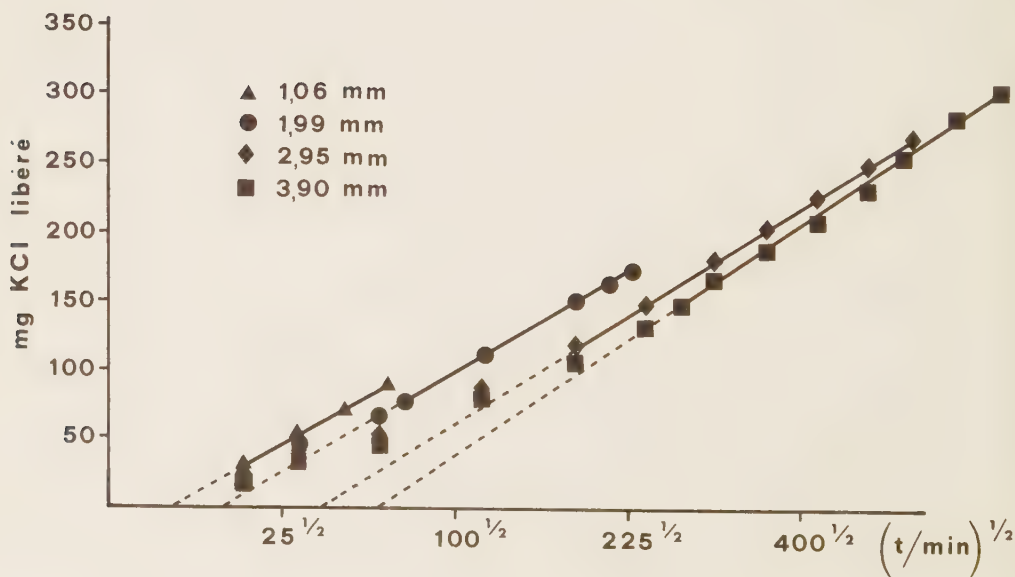


Tableau 16

Influence de l'épaisseur du comprimé : paramètres de libération

Formulation		HPMC KCl	15000 63-100 μm	50% 50%		
Epaisseur/mm		1,06	1,99	2,95	3,90	
Equation de la droite de régression		$q = -25,72 + 13,91 t^{\frac{1}{2}}$ $s_b = 1,15$	$q = -49,25 + 14,83 t^{\frac{1}{2}}$ $s_b = 0,62$	$q = -94,89 + 15,65 t^{\frac{1}{2}}$ $s_b = 0,30$	$q = -126,79 + 16,55 t^{\frac{1}{2}}$ $s_b = 0,26$	
Test de linéarité	F_{calc}	0,024	0,022	0,076	0,324	
	$F_{0,05}$	$F(1;6) = 5,99$	$F(5;14) = 2,96$	$F(7;18) = 2,58$	$F(8;20) = 2,45$	
t_0/min		3,4	11,0	36,8	58,7	
$t_{50\%}/\text{min}$		40,2	138,1	325,6	518,3	
Test de parallélisme		$F_{\text{calc}} = 1,45 < F_{0,05}(3;21) = 3,07$				
$t_{200} \text{ mg}/\text{min}$		263,3	282,5	354,9	389,9	

La vitesse de libération, exprimée en $\text{mg min}^{-\frac{1}{2}}$ est indépendante de l'épaisseur du comprimé. Par contre, la comparaison des temps nécessaires à la libération d'une quantité choisie de chlorure de potassium, en l'occurrence, $t_{200 \text{ mg}}$, indique qu'il existe des différences selon l'épaisseur du comprimé : le temps nécessaire est d'autant plus long que le comprimé est épais.

Nous pensions pouvoir attribuer ces différences à des variations de l'état de compression de la matière à l'intérieur des matrices hydrophiles, en fonction de l'épaisseur des comprimés. En effet, *Train*⁹⁰ a mis en évidence que la distribution des pressions dans un compact n'est pas uniforme, créant ainsi des zones plus ou moins denses. Les volumes des quatre formes étudiées variant de 1 à 4, cette hypothèse aurait pu être confirmée. A cet effet, une matrice de 1000 mg, fabriquée selon les indications du tableau 15, est diminuée jusqu'à un poids de 500 mg. La vitesse de libération est identique à celle que donne un comprimé obtenu directement par compression de 500 mg du mélange ($t_{\text{calc}} = 0,177$). L'influence de l'épaisseur sur la libération n'est donc pas imputable à l'inhomogénéité de la compression au sein de la matrice.

Les différences de t_0 (et de $t_{50\%}$) constatées proviennent probablement du phénomène d'hydratation. En effet, la plus grande quantité de matière hydrophile contenue dans la matrice la plus épaisse mobilise un plus grand volume de solvant pour hydrater le gélifiant, au détriment de la dissolution et de la libération du traceur. Par la suite s'établissent des condi-

tions quasi stationnaires amenant une vitesse de libération identique, indépendamment de l'épaisseur du comprimé.

IV.5 Pourcentage d'excipient gélifiant

Plusieurs travaux concernent l'influence de la concentration de gélifiant dans la matrice hydrophile; les auteurs constatent soit une diminution de la vitesse de libération^{4,6}, soit même une prolongation du temps de désagrégation²¹.

Pour reprendre ce problème, nous suivons la libération avec des matrices contenant, pour une même teneur de chlorure de potassium, des quantités de gomme cellulosiques croissantes (tabl. 17).

Tableau 17

Influence du pourcentage de gélifiant : caractéristiques des comprimés

Formulation HPMC 15000 KCl 63-100 µm	583,3 mg 250,0 mg	375,0 mg 250,0 mg	250,0 mg 250,0 mg	166,6 mg 250,0 mg	107,1 mg 250,0 mg
% gélifiant	70	60	50	40	30
Force de compression/kN	50	50	50	50	50
Epaisseur/mm	4,59 s = 0,02	2,53 s = 0,02	1,99 s = 0,04	1,57 s = 0,01	1,32 s = 0,01
Porosité/%	31,00 s = 0,00	10,00 s = 1,00	12,75 s = 1,50	9,50 s = 0,55	10,76 s = 1,76
Temps de chute du mercure/s	436 s = 81	881 s = 99	195 s = 80	305 s = 74	518 s = 39
Diamètre moyen des pores/µm	0,062 s = 0,008	0,053 s = 0,090	0,098 s = 0,035	0,096 s = 0,015	0,043 s = 0,005

Résultats et discussion

Les paramètres et les profils de libération sont reproduits dans la figure 16 et le tableau 18.

Figure 16

Influence du pourcentage de gélifiant

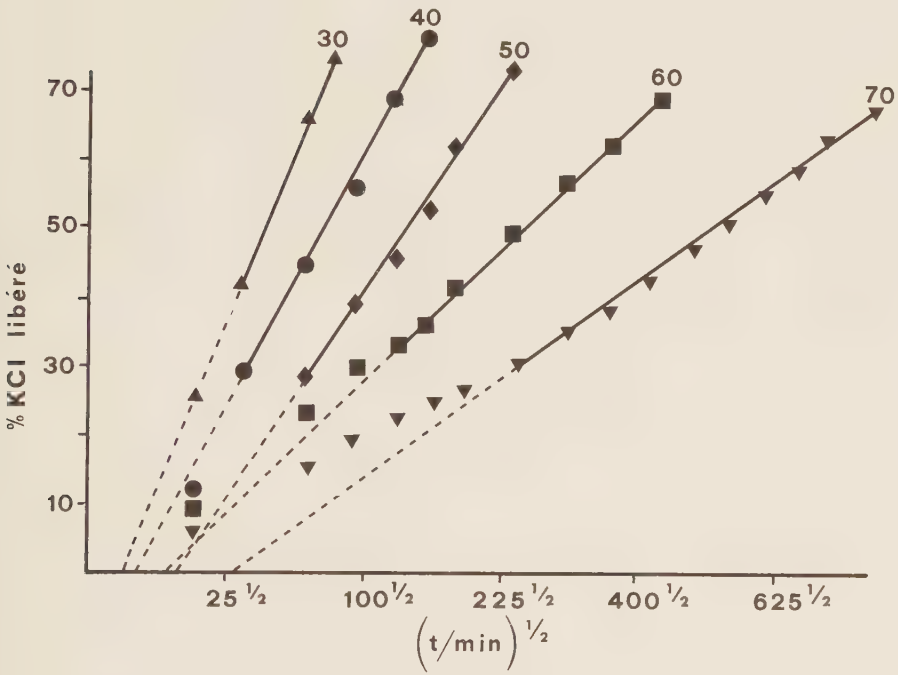


Tableau 18

Influence du pourcentage de gélifiant : paramètres de libération

% gélifiant	70	60	50	40	30
Equation de la droite de régression	$q = -15,20 + 2,88 t^{\frac{1}{2}}$ $s_b = 0,07$	$q = -11,47 + 3,89 t^{\frac{1}{2}}$ $s_b = 0,14$	$q = -19,33 + 5,91 t^{\frac{1}{2}}$ $s_b = 0,24$	$q = -13,31 + 7,43 t^{\frac{1}{2}}$ $s_b = 0,15$	$q = -15,53 + 10,37 t^{\frac{1}{2}}$ $s_b = 0,16$
Test de linéarité	F_{calc}	F_{calc}	F_{calc}	F_{calc}	F_{calc}
$t_{O/min}$	27,9	8,7	13,3	3,2	2,2
$t_{50\%/min}$	512,5	249,7	137,3	72,6	39,9
Test de parallélisme	$F_{calc} = 51,58 > F_{0,05}(4;22) = 2,82$				

Les observations de la littérature concernant une diminution de la vitesse de libération du principe actif avec un accroissement de la teneur en substance gélifiante sont confirmées par nos résultats. Ainsi, cette vitesse voit sa valeur quadrupler lorsque la proportion de HPMC passe de 70 à 30%. Toutefois, il ne faut pas perdre de vue que la surface effective (ou le volume) de traceur augmente à mesure que le pourcentage d'excipient diminue.

Nous avons donc tenté de corriger, au moyen de la formule décrite par *Nelson*⁹⁹, les quantités de chlorure de potassium libéré par chacune des matrices hydrophiles étudiées, en tenant compte de la fraction de surface F_{KCl} occupée par le chlorure de potassium seul (tabl. 19)

$$F_{KCl} = \frac{\frac{P_{KCl}}{d_{KCl}}}{\frac{P_{KCl}}{d_{KCl}} + \frac{P_{HPMC}}{d_{HPMC}}} \quad (23)$$

P_{KCl} = poids de KCl

P_{HPMC} = poids de HPMC

d_{KCl} = densité réelle du KCl

d_{HPMC} = densité réelle de la HPMC.

La quantité libérée par unité de surface de KCl est donnée par le quotient de la quantité libérée q et du facteur F_{KCl} (tabl. 19 et fig. 17).

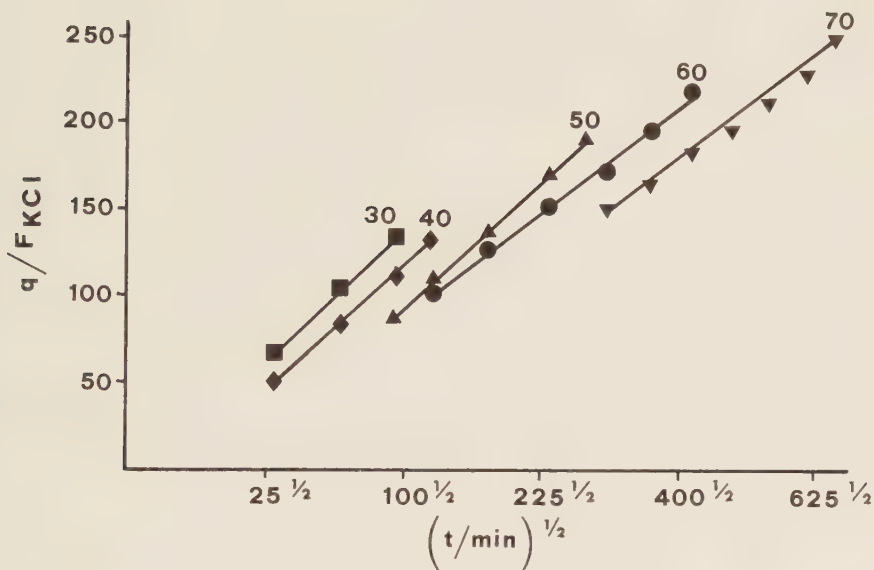
Tableau 19

Influence du pourcentage d'excipient géifiant : paramètres de libération corrigés

% de géifiant		70	60	50	40	30
F _{KCl}		0,23	0,31	0,41	0,51	0,61
Equation de la droite de régression		$\frac{Q}{F_{KCl}} = -62,7 + 12,37 t^{\frac{1}{2}}$ $s_b = 0,35$	$\frac{Q}{F_{KCl}} = -36,2 + 12,51 t^{\frac{1}{2}}$ $s_b = 0,53$	$\frac{Q}{F_{KCl}} = -47,41 + 14,42 t^{\frac{1}{2}}$ $s_b = 0,61$	$\frac{Q}{F_{KCl}} = -25,85 + 14,55 t^{\frac{1}{2}}$ $s_b = 0,30$	$\frac{Q}{F_{KCl}} = -25,47 + 17,01 t^{\frac{1}{2}}$ $s_b = 0,26$
Test de F _{calc}		0,029	0,183	0,041	0,015	0,281
linéarité F _{0,05}		F(8;10) = 3,07	F(4;6) = 4,53	F(5;14) = 3,03	F(2;4) = 6,94	F(1;3) = 10,13
Test de parallélisme		F _{calc} = 1,88 < F _{0,05} (4;20) = 2,87				

Figure 17

Influence du pourcentage de gélifiant : profils de libération corrigés



Alors que réellement une augmentation de la teneur en excipient gélifiant diminue la vitesse de libération, le test de parallélisme effectué sur les droites corrigées indique que les variations proviennent de la surface effective du chlorure de potassium. En revanche, ceci ne saurait expliquer les différences de t_0 (et de $t_{50\%}$) qui résultent du processus d'hydratation.

IV.6 Analyse des résultats par régression multiple

La multiplicité des facteurs influençant la libération du traceur nous a conduit à soumettre les résultats à une analyse par régression multiple¹⁰⁰. Les variables retenues sont, en plus de la racine carrée du temps, la force de compression, la viscosité du gélifiant et la granulométrie du KCl.

Le plan d'analyse factorielle $3 \times 2 \times 2$ ¹⁰¹ servant de base à cette étude est donné dans le tableau 20. Les numéros indiqués dans les cases des deux colonnes de droite sont les codes utilisés, chacune des lettres symbolisant un essai. Les valeurs des temps choisis correspondent à des libérations comprises entre 25 et 75% de traceur. Les comprimés, d'un poids de 500 mg, sont constitués de HPMC et KCl 1P + 1P.

Tableau 20

Plan d'analyse factorielle

Granulométrie KCl	Force de compression /kN	HPMC 100	HPMC 15000
63-100 μ m	50	1 a;b;c	2 a;b;c
	10	5 a;b;c	6 a;b;c
	5	9 a;b;c	10 a;b;c
315-400 μ m	50	13 a;b;c	14 a;b;c
	10	17 a;b;c	18 a;b;c
	5	21 a;b;c	22 a;b;c

L'analyse de régression multiple consiste à trouver une équation qui s'ajuste au mieux aux valeurs expérimentales et dont les coefficients des différentes variables expriment quantitativement leur influence sur la valeur mesurée. Les résultats de l'analyse, réalisée au moyen d'un programme d'ordinateur SPSS¹⁰², indiquent que le modèle permettant le meilleur ajustement est le polynôme suivant :

$$\begin{aligned}
 q = & b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + b_3x_3 + b_4x_4 + b_{22}x_2^2 + b_{12}x_1x_2 + \\
 & + b_{122}x_1x_2^2 + b_{13}x_1x_3 + b_{14}x_1x_4 + b_{23}x_2x_3 + b_{24}x_2x_4 + \\
 & + b_{223}x_2^2x_3 + b_{224}x_2^2x_4 + b_{34}x_3x_4 + b_{123}x_1x_2x_3 + \\
 & + b_{124}x_1x_2x_4 + b_{1223}x_1x_2^2x_3 + b_{1224}x_1x_2^2x_4 + b_{234}x_2x_3x_4 + \\
 & + b_{2234}x_2^2x_3x_4 + b_{134}x_1x_3x_4 + b_{1234}x_1x_2x_3x_4 + b_{12234}x_1x_2^2x_3x_4
 \end{aligned}$$

(24)

où

q = variable dépendante, correspondant au pourcentage de traceur libéré

b₀ = terme constant

b₁...b₄ = coefficients des termes linéaires

b₂₂ = coefficient quadratique

b₁₂...b₁₂₂₃₄ = coefficients d'interaction

x₁ = racine carrée du temps

x₂ = force de compression · 10⁻¹/kN

x₃ = viscosité de l'excipient · 10⁻³/cP

x₄ = granulométrie du KCl · 10⁻²/μm (valeur médiane)

Nous n'avons pas retenu le polynôme trouvé au moyen de la méthode "Stepwise" comportant moins de termes, car cette diminution est obtenue au détriment de la bonne répartition des points autour du modèle. Les valeurs des coefficients calculés sont données dans le tableau 21.

Tableau 21

Résultats de la régression multiple

b_0	=	-83,25	b_{223}	=	1,80
b_1	=	8,39	b_{224}	=	2,08
b_2	=	46,73	b_{34}	=	2,01
b_3	=	8,06	b_{123}	=	0,63
b_4	=	14,80	b_{124}	=	0,05
b_{22}	=	-7,22	b_{1223}	=	-0,10
b_{12}	=	-0,08	b_{1224}	=	-0,01
b_{122}	=	-0,03	b_{234}	=	3,07
b_{13}	=	-0,56	b_{2234}	=	-0,53
b_{14}	=	-0,48	b_{134}	=	0,12
b_{23}	=	-10,86	b_{1234}	=	-0,18
b_{24}	=	-12,03	b_{12234}	=	0,03

Le tableau 22 présente, classées par lots de comprimés, les valeurs observées et prédites, ainsi que les valeurs résiduelles (différences). A l'intérieur de chaque lot, les valeurs groupées trois par trois représentent les résultats de libération des trois essais pour le même temps. De plus, une représentation graphique des valeurs résiduelles standardisées illustre le degré d'ajustement de la fonction.

Tableau 22

	SEQNUM	OBSERVED Y	PREDICTED Y	RESIDUAL	-2.0	PLOT OF STANDARDIZED RESIDUAL -1.0 0.0 1.0	2.0
9 abc	1	44.63000	43.39172	1.238281		1 *	
	2	43.10000	43.39172	-.2917189		*	
	3	44.77000	43.39172	1.378281		1 *	
	4	51.34000	52.66745	-1.327447		* 1	
	5	53.79000	52.66745	1.122553		1 *	
	6	49.35000	52.66745	-3.317447		* 1	
	7	60.07000	61.19736	-1.127359		* 1	
	8	64.14000	61.19736	2.942640		1 *	
	9	59.15000	61.19736	-2.047360		* 1	
	10	68.46000	69.13681	-.6768083		*	
	11	72.41000	69.13681	3.273192		1 *	
	12	67.97000	69.13681	-1.166808		* 1	
5 abc	13	38.38000	35.24078	3.139219		1 *	
	14	33.80000	35.24078	-1.440781		* 1	
	15	33.09000	35.24078	-2.150781		* 1	
	16	48.48000	46.85059	1.629405		1 *	
	17	46.83000	46.85059	-.2059458-01		*	
	18	45.42000	46.85059	-1.430595		* 1	
	19	58.59000	57.07904	1.510955		1 *	
	20	57.04000	57.07904	-.3904475-01		*	
	21	55.98000	57.07904	-1.099645		* 1	
	22	67.68000	66.32627	1.353728		1 *	
	23	66.90000	66.32627	.5737286		*	
	24	65.14000	66.32627	-1.186272		* 1	
1 abc	25	75.42000	74.82997	.5900253		*	
	26	75.00000	74.82997	.1700262		*	
	27	73.23000	74.82997	-1.599974		* 1	
	28	35.17000	29.78102	5.388980		1 *	
	29	28.39000	29.78102	-1.391020		* 1	
	30	25.68000	29.78102	-4.101020		* 1	
	31	46.55000	42.01568	4.534319		1 *	
	32	41.61000	42.01568	-.4056815		*	
	33	37.50000	42.01568	-4.515681		* 1	
	34	56.90000	52.32998	4.570021		1 *	
	35	51.94000	52.32998	-.3899790		*	
	36	48.31000	52.32998	-4.019979		* 1	
	37	65.17000	61.41706	3.752943		1 *	
	38	62.58000	61.41706	1.162944		1 *	
	39	57.09000	61.41706	-.4327056		* 1	
	40	72.76000	69.63240	3.127597		1 *	
	41	71.29000	69.63240	1.657597		1 *	
	42	65.54000	69.63240	-.4092403		*	
	43	78.62000	77.18719	1.432806		1 *	
	44	79.35000	77.18719	2.162806		1 *	
	45	72.64000	77.18719	-.547194		* 1	

Tableau 22 (suite)

	46	33.33000	32.33198	.9980228	1*
	47	34.81000	32.33198	2.478023	1*
	48	30.66000	32.33198	-1.671977	1*
	49	38.00000	37.94570	.542977-01	*
	50	39.93000	37.94570	1.984298	1*
	51	36.23000	37.94570	-1.715703	1*
	52	42.33000	43.02090	-.6908978	1*
	53	45.05000	43.02090	2.029102	1*
	54	41.11000	43.02090	-1.910898	1*
	55	47.00000	47.68802	-.6880220	1*
	56	48.46000	47.68802	.7719776	1*
10 abc	57	45.64000	47.68802	-2.048022	1*
	58	51.33000	52.03207	-.7020752	1*
	59	53.24000	52.03207	1.207925	1*
	60	49.82000	52.03207	-2.212075	1*
	61	56.33000	56.11210	.2179012	*
	62	57.68000	56.11210	1.567901	1*
	63	55.05000	56.11210	-1.062099	1*
	64	59.33000	59.97108	-.6410823	*
	65	60.07000	59.97108	.9891745-01	*
	66	58.53000	59.97108	-1.441083	1*
	67	64.33000	63.64148	.6885237	1*
	68	66.21000	63.64148	2.568523	1*
	69	63.76000	63.64148	.1185235	*
	70	39.60000	38.04067	1.559330	1*
	71	40.91000	38.04067	2.869330	1*
	72	35.37000	38.04067	-2.670670	1*
	73	47.19000	46.26036	.9296463	1*
	74	48.95000	46.26036	2.689643	1*
	75	41.84000	46.26036	-4.420357	1*
	76	55.12000	53.81914	1.300860	1*
	77	56.99000	53.81914	3.170860	1*
6 abc	78	47.62000	53.81914	-6.199140	1*
	79	62.05000	60.85468	1.195317	1*
	80	65.03000	60.85468	4.175317	1*
	81	54.42000	60.85468	-6.434683	1*
	82	69.97000	67.46261	2.507391	1*
	83	72.03000	67.46261	4.567391	1*
	84	61.56000	67.46261	-5.902609	1*
	85	76.50000	73.71254	2.787459	1*
	86	77.27000	73.71254	3.557458	1*
	87	68.03000	73.71254	-5.682541	1*
	88	25.93000	25.99668	-2.066677	1*
	89	27.15000	25.99668	1.153323	1*
	90	27.68000	25.99668	1.683323	1*
	91	33.93000	36.28109	-2.351092	1*
	92	36.42000	36.28109	.1389082	*
	93	38.06000	36.28109	1.778909	1*
	94	42.86000	45.34184	-2.481837	1*
	95	45.70000	45.34184	.3581630	*
	96	47.40000	45.34184	2.058163	1*
2 abc	97	61.97000	53.53337	-1.743375	1*
	98	53.95000	53.53337	.4166246	*
	99	54.67000	53.53337	1.136624	1*
	100	59.29000	61.06627	-1.776272	1*
	101	60.82000	61.06627	-.2462720	*
	102	62.28000	61.06627	1.213728	1*
	103	65.71000	68.07772	-2.367724	1*
	104	69.42000	68.07772	1.342276	*
	105	68.51000	68.07772	.4322764	*
	106	73.93000	74.66302	-.7350234	1*
	107	75.95000	74.66302	1.286977	1*
	108	75.43000	74.66302	.7669766	1*
	109	55.43000	53.67477	1.755232	1*
	110	54.58000	53.67477	.9052325	1*
	111	51.25000	53.67477	-2.424767	1*
	112	64.13000	61.49506	2.634954	1*
21 abc	113	61.97000	61.49506	.4749348	1*
	114	58.06000	61.49506	-3.435065	1*
	115	71.01000	68.68657	2.323428	1*
	116	69.37000	68.68657	.6834286	1*
	117	65.59000	68.68657	-3.096572	1*
	118	77.53000	75.38026	2.149738	1*
	119	77.11000	75.38026	1.729738	1*
	120	71.68000	75.38026	-3.700262	1*
	121	44.12000	47.14282	-3.022820	1*
	122	48.64000	47.14282	1.497180	1*
	123	49.15000	47.14282	2.007180	1*
	124	52.27000	55.80646	-3.536457	1*
	125	57.14000	55.80646	1.333543	1*
17 abc	126	57.91000	55.80646	2.103543	1*
	127	59.93000	63.63898	-3.708985	1*
	128	64.63000	63.63898	.9910148	1*
	129	64.98000	63.63898	1.341015	1*
	130	68.01000	70.84174	-2.831738	1*
	131	72.79000	70.84174	1.948263	1*
	132	72.72000	70.84174	1.878262	1*

Tableau 22 (suite)

13 abc	133	28.34000	26.21588	2.124119		I *
	134	24.10000	26.21588	-2.115881	*	I *
	135	27.37000	26.21588	1.154119		I *
	136	43.63000	39.65100	3.978997		I *
	137	35.61000	39.65100	-4.041003	*	I *
	138	39.65000	39.65100	-1.003301-02	*	
	139	53.18000	49.96013	3.219865		I *
	140	45.32000	49.96013	-4.640135	*	I *
	141	49.82000	49.96013	-1.140135	*	I *
	142	62.42000	58.65114	3.768864		I *
	143	54.32000	58.65114	-4.331136	*	I *
	144	58.25000	58.65114	-4.4011359	*	
	145	70.06000	66.30806	3.751939		I *
	146	62.59000	66.30806	-3.718061	*	I *
	147	65.96000	66.30806	-3.3480612	*	
	148	78.66000	73.23045	5.429550		I *
	149	70.14000	73.23045	-3.090450	*	I *
	150	72.63000	73.23045	-6.004502	*	
22 abc	151	45.64000	43.02060	2.619398		I *
	152	44.10000	43.02060	1.079398		I *
	153	40.73000	43.02060	-2.290602	*	I *
	154	50.35000	48.53011	1.819887		I *
	155	48.96000	48.53011	4.298865	*	
	156	46.03000	48.53011	-2.500113	*	I *
	157	55.37000	53.59663	1.773368		I *
	158	53.82000	53.59663	-2.233675	*	
	159	50.46000	53.59663	-2.936632	*	I *
	160	60.40000	58.31243	2.087567		I *
	161	58.68000	58.31243	3.675671		
	162	55.30000	58.31243	-3.012433	*	I *
	163	64.77000	62.74161	2.028390		I *
	164	63.19000	62.74161	4.483900	*	
	165	59.60000	62.74161	-3.141610	*	I *
	166	69.13000	66.93083	2.199170		I *
	167	67.36000	66.93083	4.291701	*	
	168	64.24000	66.93083	-2.690830	*	I *
	169	72.82000	70.91532	1.904678		I *
18 abc	170	71.88000	70.91532	9.646770		I *
	171	67.88000	70.91532	-3.035323	*	I *
	172	77.52000	74.72246	2.797543		I *
	173	75.69000	74.72246	9.675435		I *
	174	72.19000	74.72246	-2.532457	*	I *
	175	27.48000	31.22143	-3.741432	*	I *
	176	31.99000	31.22143	3.768568	*	I *
	177	31.24000	31.22143	1.856812-01	*	
	178	33.77000	38.02325	-4.253251	*	I *
	179	42.27000	38.02325	4.246749		I *
	180	38.02000	38.02325	-3.251142-02	*	
	181	39.07000	44.01577	-4.945774	*	I *
	182	48.98000	44.01577	4.964226		I *
	183	44.03000	44.01577	1.422601-01		
	184	44.70000	49.43343	-4.733428	*	I *
	185	53.64000	49.43343	4.206572		I *
	186	49.17000	49.43343	-2.2634286	*	
	187	50.66000	54.41548	-3.755476	*	I *
	188	58.89000	54.41548	4.474524		I *
14 abc	189	54.78000	54.41548	3.645236	*	
	190	55.63000	59.05265	-3.422653	*	I *
	191	62.39000	59.05265	3.337347		I *
	192	59.01000	59.05265	-4.265332-01	*	
	193	59.60000	63.40798	-3.807985	*	I *
	194	67.04000	63.40798	3.652015		I *
	195	63.33000	63.40798	-7.798470-01	*	
	196	46.92000	40.49837	6.421631		I *
	197	29.86000	40.49837	-10.63837	*	I *
	198	45.01000	40.49837	4.511631		I *
	199	53.85000	47.29359	6.556413	*	I *
	200	35.97000	47.29359	-11.32359	*	I *
	201	51.66000	47.29359	4.366413		I *
	202	60.00000	53.43694	6.563055	*	I *
	203	41.73000	53.43694	-11.70695	*	I *
	204	58.67000	53.43694	5.233054		I *
	205	66.15000	59.08634	7.063657		I *
	206	46.04000	59.08634	-13.04634	*	I *
	207	64.94000	59.08634	5.853657		I *
	208	71.54000	64.34468	7.195319	*	I *
	209	51.80000	64.34468	-12.54468	*	I *
	210	69.74000	64.34468	5.395318		I *
	211	76.92000	69.28341	7.636593		I *
	212	55.76000	69.28341	-13.52341	*	I *
	213	75.27000	69.28341	5.986593		I *

La complexité du modèle trouvé nous a incité à effectuer une seconde analyse de régression multiple en éliminant l'une des variables, la racine carrée du temps, et en ne conservant donc que la force de compression, la viscosité du gélifiant et la granulométrie du KCl. Pour cette analyse, la variable dépendante est cette fois-ci la valeur $t_{50\%}$ de chacune des expériences (tabl. 20). Les résultats de l'analyse indiquent que le modèle permettant le meilleur ajustement aux valeurs expérimentales est :

$$\begin{aligned} t_{50\%} = & 239,52 - 124,09x_2 + 19,93x_2^2 + 4,09x_3 \\ & - 29,54x_4 + 33,03x_2x_4 - 5,59x_2^2x_4 \end{aligned} \quad (25)$$

Le tableau 23 comprend pour chaque série d'essais les valeurs de $t_{50\%}$ observées, celles prédites par le modèle, les différences et la représentation graphique de ces dernières, standardisées.

Tableau 23

Analyse de régression multiple

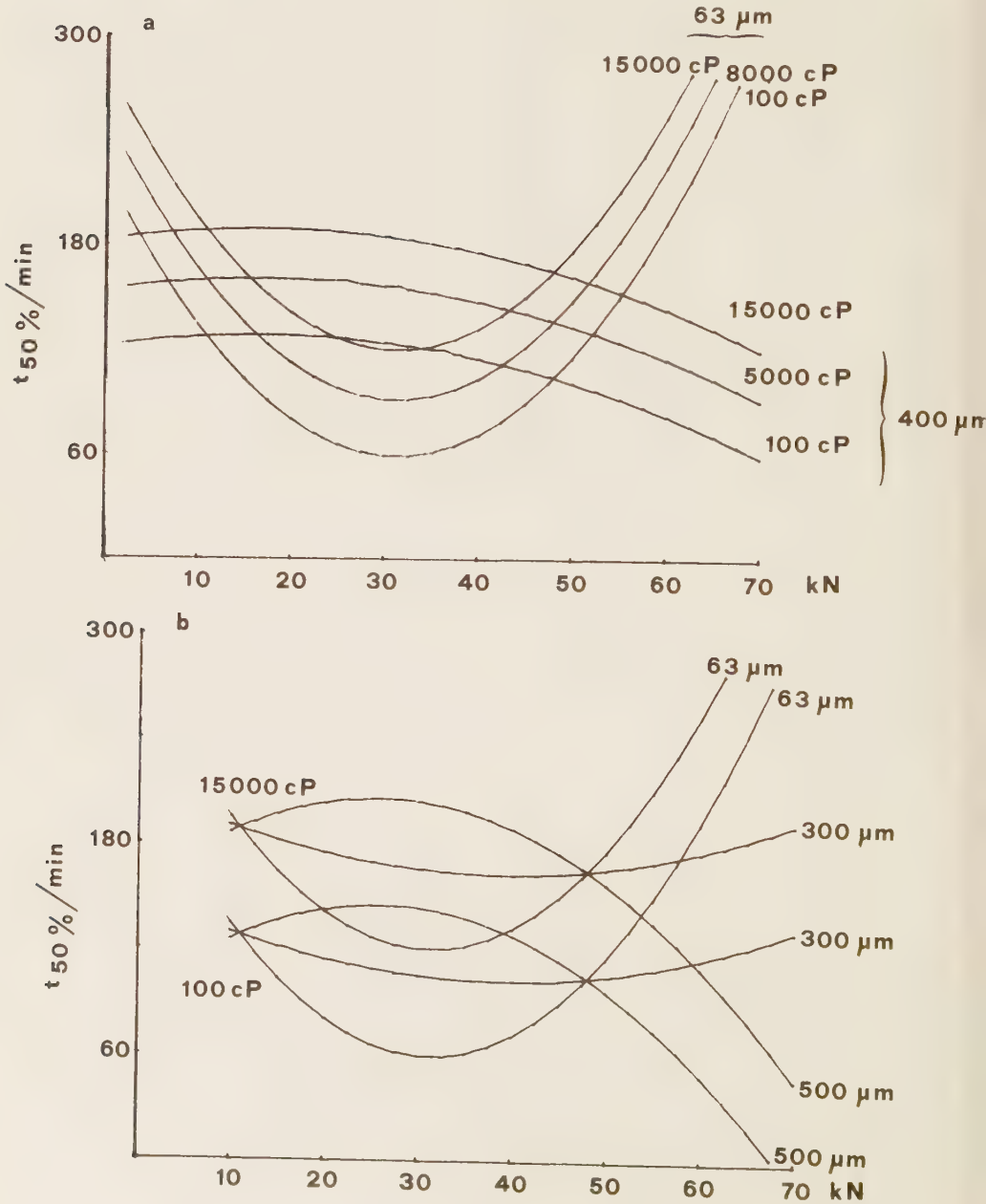
SEQNUM	OBSERVED T	PREDICTED T	RESIDUAL	-2.0	PLOT OF STANDARDIZED RESIDUAL	2.0
				-1.0	0.0	1.0
9 abc	1 172.0000	171.0278	.9722222		*	
	2 169.0000	171.0278	-2.027778		*	
	3 175.0000	171.0278	3.972222		I*	
5 abc	4 125.0000	134.0278	-9.027778		* I	
	5 133.0000	134.0278	-1.027778		*	
	6 136.0000	134.0278	1.972222			
1 abc	7 103.0000	114.1944	-11.19444		* I	
	8 118.0000	114.1944	3.805556		I*	
	9 131.0000	114.1944	16.80556		I *	
10 abc	10 232.0000	231.9722	.2777778-01		*	
	11 220.0000	231.9722	-11.97222		* I	
	12 241.0000	231.9722	9.027778		I *	
6 abc	13 191.0000	194.9722	-3.972222		* I	
	14 184.0000	194.9722	-10.97222		* I	
	15 218.0000	194.9722	23.02778		I *	
2 abc	16 179.0000	175.1389	3.861111		* I	
	17 170.0000	175.1389	-5.138889		* I	
	18 167.0000	175.1389	-8.138889		* I	
21 abc	19 125.0000	131.1944	-6.194444		* I	
	20 132.0000	131.1944	.8055556		*	
	21 144.0000	131.1944	12.80556		I *	
17 abc	22 142.0000	128.1944	13.80556		I *	
	23 124.0000	128.1944	-4.194444		* I	
	24 122.0000	128.1944	-6.194444		* I	
13 abc	25 86.00000	102.3611	-16.36111		* I	
	26 109.0000	102.3611	6.638889		I *	
	27 97.00000	102.3611	-5.361111		* I	
22 ab	28 176.0000	192.1389	-16.13889		* I	
	29 136.0000	192.1389	-6.138889		* I	
	30 207.0000	192.1389	14.86111		I *	
18 abc	31 211.0000	189.1389	21.86111		I *	
	32 165.0000	189.1389	-24.13889		* I	
	33 138.0000	189.1389	-51.13889		*	
14 abc	34 132.0000	163.3756	-31.37556		*	
	35 232.0000	163.3756	68.62444		I *	
	36 141.0000	163.3756	-22.37556		* I	

L'application de ce modèle nous a permis d'établir les figures 18, 19 et 20; elles permettent de visualiser l'évolution de la variable dépendante $t_{50\%}$ lorsque les variables indépendantes (force de compression x_2 , viscosité de l'excipient hydrophile x_3 , granulométrie du traceur x_4) prennent différentes valeurs.

La figure 18 montre deux représentations différentes de l'influence de la force de compression sur le $t_{50\%}$. Dans la première (fig. 18 a), les granulométries retenues sont celles ayant été testées, ainsi que les viscosités, à l'exception de la valeur interpolée (8000 cP). Dans le second graphique (fig. 18 b), toutes les viscosités sont celles du plan d'analyse et deux des granulométries sont soit interpolée (300 μ m), soit extrapolée (500 μ m).

Figure 18

*Influence de la force de compression sur le $t_{50\%}$,
pour différentes viscosités et granulométries*



On constate que le $t_{50\%}$ passe par un minimum pour la fine granulométrie, alors que le contraire se produit lorsque la taille des particules du traceur est grande. Ceci est vérifié pour les trois viscosités envisagées. Enfin, la valeur de $t_{50\%}$ est d'autant plus élevée que la viscosité croît.

Dans les deux figures suivantes, l'évolution du $t_{50\%}$ en fonction de la viscosité (fig. 19) ou de la granulométrie (fig. 20) est linéaire, du fait qu'aucune de ces deux variables n'a un degré supérieur à 1 dans le modèle trouvé.

Dans le cas de granulométries définies (fig. 19 a et 19 b), les pentes des droites obtenues pour les trois forces de compression envisagées sont identiques en raison de l'absence d'interaction entre la viscosité et les deux autres variables indépendantes.

En revanche, la variation de la granulométrie, pour deux viscosités de l'excipient données (fig. 20 a et 20 b) entraîne un changement des pentes des droites, dû à l'interaction granulométrie - force de compression ($x_2 \cdot x_4$ et $x_2^2 \cdot x_4$).

Figure 19

*Influence de la viscosité de l'agent hydrophile sur le $t_{50\%}$,
pour deux granulométries et trois forces de compression*

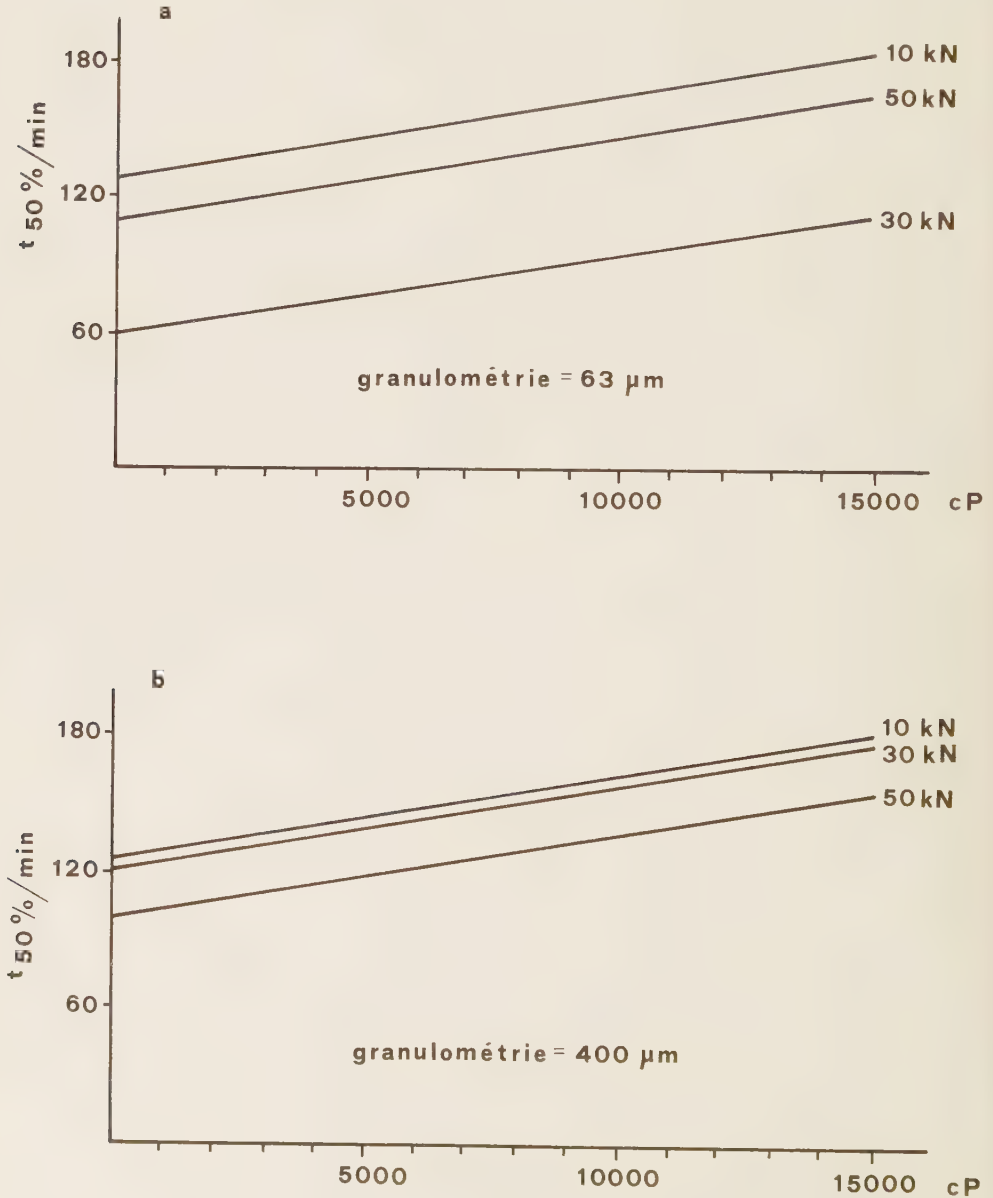
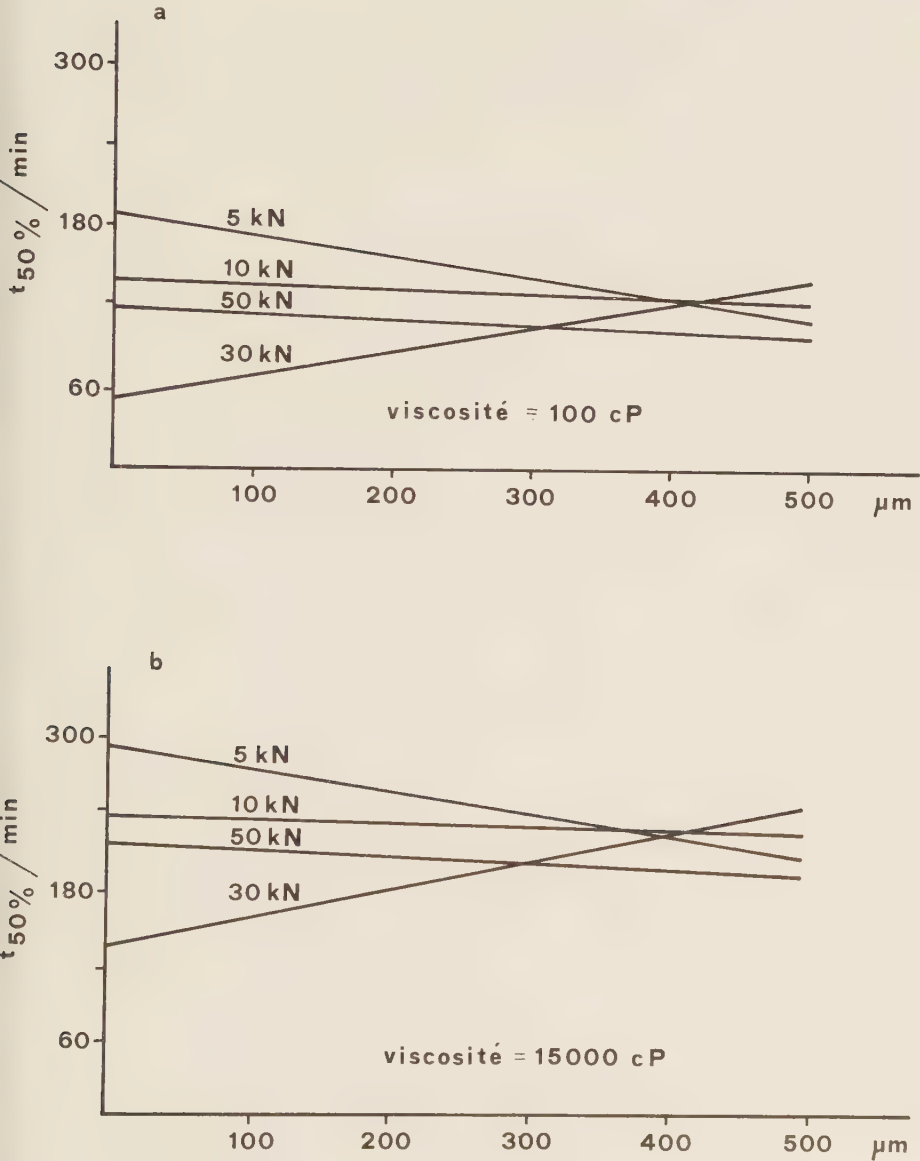


Figure 20

*Influence de la granulométrie du traceur sur le $t_{50\%}$,
pour deux viscosités et quatre forces de compression*



Enfin, en plus d'une visualisation des tendances générales, de telles représentations permettent au formulateur de choisir parmi les différentes conditions possibles pour l'obtention d'un $t_{50\%}$ donné. Le tableau ci-dessous envisage, à titre d'exemple, les six formulations se rapportant au modèle trouvé et aboutissant à un $t_{50\%}$ égal à 120 minutes.

Formulation	1	2	3	4	5	6
Viscosité de l'excipient/cP	100	100	15000	100	100	15000
Granulométrie du KCl/ μm	63	300	63	500	63	500
Force de compression/kN	12,5	16,0	31,5	42,5	51,0	57,5

V. *Matrices et disques de traceur additionnés d'une couche de gélifiant*

D'après *Ritschel*¹⁰³, la forme à action prolongée idéale devrait avoir une cinétique de libération d'ordre zéro, signifiant que la vitesse de libération du principe actif est constante.

Nous avons tenté d'obtenir ce type de cinétique en ajoutant une couche d'excipient gélifiant à la surface d'une matrice et d'un disque de chlorure de potassium; cette couche agirait comme une "zone tampon" de surface et de concentration constantes, amenant ainsi un processus de libération d'ordre zéro²⁶.

Selon d'autres auteurs¹⁰⁴⁻¹⁰⁷, une telle relation supposerait plutôt un partage de la substance entre le polymère formant la matrice et le milieu de dissolution. En revanche, une linéarité de la libération en fonction de la racine carrée du temps impliquerait un mécanisme contrôlé par la matrice elle-même.

V.1 Matrices

Préparation des comprimés

Le mélange (500 mg) HPMC 15000 + KCl 63-100 μm 1P + 1P est comprimé à une force de 25 kN. Le poinçon supérieur est alors retiré et la quantité de HPMC 15000 désirée (75, 100, 125 ou 150 mg) est introduite dans la matrice sur le comprimé; après avoir réparti le lit de poudre en une couche uniforme, le tout est à nouveau comprimé, mais cette fois-ci à 50 kN. Le comprimé est inséré dans le support de plexiglas, la face comportant la couche de dérivé cellulosique placée à l'extérieur.

Résultats et discussion

Les résultats ont permis de calculer les paramètres de libération exprimés d'une part en fonction du temps et d'autre part en fonction de sa racine carrée (tabl. 24).

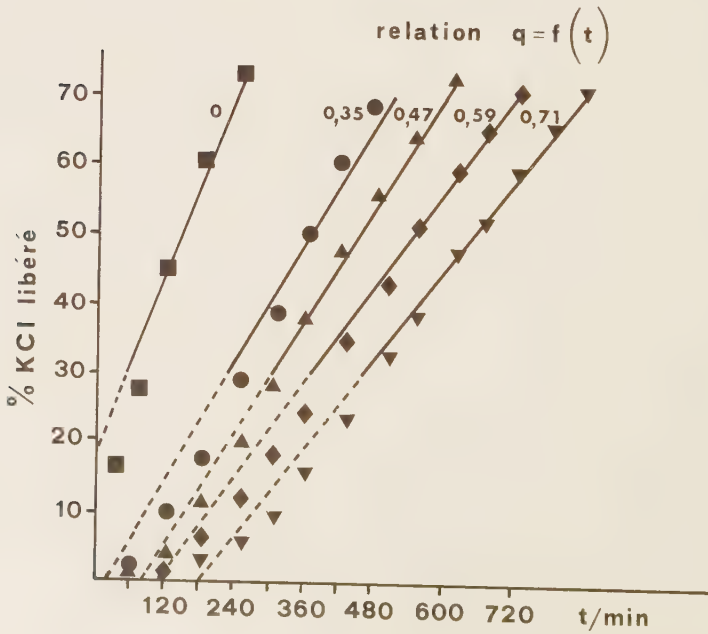
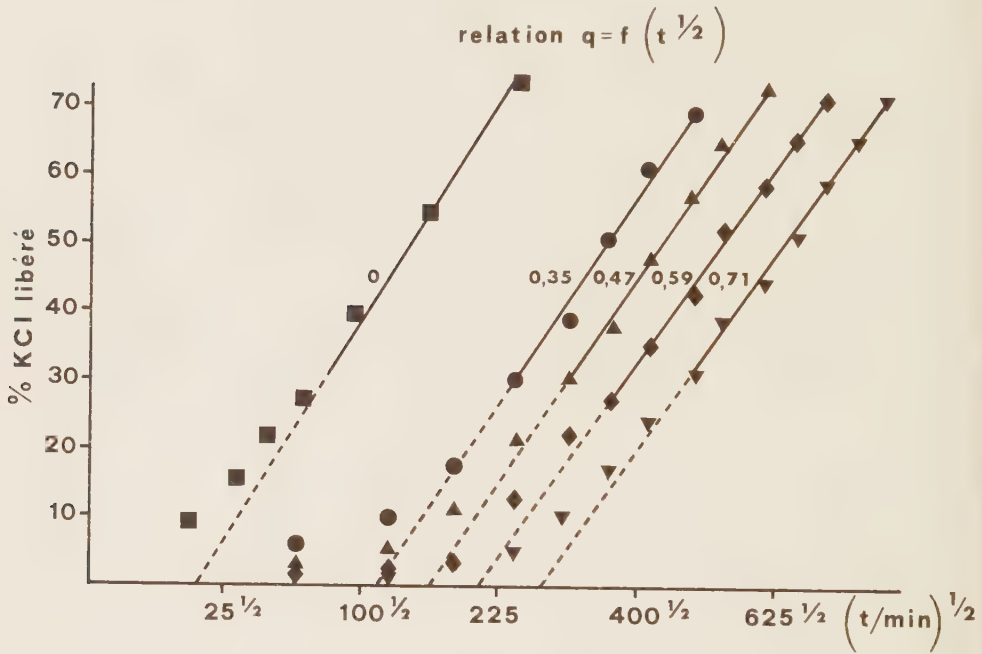
Les représentations graphiques respectives sont données dans la figure 21.

Matrices additionnées d'une couche de gélifiant : paramètres de libération

Formulation de la matrice		HPMC KCl	15000 63-100 μ m	250 mg 250 mg		
Epaisseur de la couche de HPMC/mm		0,00	0,35	0,47	0,59	0,71
$q = B t^{\frac{1}{2}} + C$						
Equation de la droite de régression		$q = -19,33 + 5,91 t^{\frac{1}{2}}$ $s_b = 0,24$	$q = -63,05 + 5,97 t^{\frac{1}{2}}$ $s_b = 0,17$	$q = -74,27 + 5,94 t^{\frac{1}{2}}$ $s_b = 0,07$	$q = -79,46 + 5,58 t^{\frac{1}{2}}$ $s_b = 0,17$	$q = -92,91 + 5,63 t^{\frac{1}{2}}$ $s_b = 0,07$
Test de F_{calc}		0,022	0,347	0,601	0,191	0,329
linéarité $F_{0,05}$		$F(5;14) = 2,96$	$F(4;12) = 3,26$	$F(5;14) = 2,96$	$F(6;16) = 2,74$	$F(7;18) = 2,58$
t_o /min		13,3	111,5	156,3	202,8	272,3
$t_{50\%}$ /min		137,3	358,6	437,7	538,3	644,3
$q = B' t + C'$						
Equation de la droite de régression		$q = 18,02 + 0,226 t$ $s_b = 0,01$	$q = -1,11 + 0,142 t$ $s_b = 0,00$	$q = -11,1 + 0,137 t$ $s_b = 0,00$	$q = -10,93 + 0,112 t$ $s_b = 0,00$	$q = -19,01 + 0,106 t$ $s_b = 0,00$
Test de F_{calc}		0,478	1,937	3,768	0,898	2,980
linéarité $F_{0,05}$		$F(5;14) = 2,96$	$F(4;12) = 3,26$	$F(5;14) = 2,96$ $P: 0,01 F(5;14) - 4,69$	$F(6;16) = 2,74$	$F(7;18) = 2,58$ $P: 0,01 F(7;18) = 3,84$
t_o /min		-79,7	7,8	81,0	97,6	179,3
$t_{50\%}$ /min		141,5	359,9	446,0	544,0	651,0

Figure 21

Matrices additionnées d'une couche de gélifiant
(épaisseur en mm)



Les deux interprétations des résultats amènent plusieurs remarques.

Avec la relation $q = f(t^{\frac{1}{2}})$, le processus de libération est linéaire, quelle que soit l'épaisseur de la couche de HPMC, au seuil de probabilité de 5%. Par contre, avec l'autre relation, ($q = f(t)$), la linéarité n'est pas prouvée dans tous les cas. D'autre part, d'une manière générale, les valeurs des F_{calc} sont systématiquement inférieures pour la relation $q = f(t^{\frac{1}{2}})$.

Ces résultats sont en contradiction avec ceux de *Lapidus* et *Lord*²⁶, obtenus avec un autre traceur et s'expliquent par le fait qu'on ne saurait concevoir un partage du KCl entre le dérivé cellulosique et l'eau. Avec l'adjonction d'une couche de gélifiant pur, la libération reste donc linéaire en fonction de la racine carrée du temps. Les vitesses ($q/t^{\frac{1}{2}}$) sont identiques ($F_{\text{calc}} = 0,42$, $dl = 4;27$), quelle que soit l'épaisseur de cette couche; seuls les t_0 et $t_{50\%}$ diffèrent et croissent avec celle-ci.

Le remplacement, dans la couche, de la HPMC 15000 par le dérivé de faible viscosité nominale (HPMC 100), montre que seuls les t_0 et $t_{50\%}$ sont modifiés, et non la vitesse de libération (épaisseur testée 0,47 mm). Cette remarque est en accord avec les constatations relatives au rôle de la viscosité de l'excipient (cf. IV.1).

V.2 Disques de traceur

L'étude précédente nous a incité à appliquer une couche de gélifiant sur un disque de KCl pur.

Préparation des comprimés

Après compression de 250 mg de KCl 63-100 μm (25 kN), on ajoute dans la matrice 250 mg de HPMC (15000 ou 100) en couche uniforme et on comprime à nouveau (50 kN), ce qui assure une très bonne cohésion des deux couches.

Résultats et discussion

L'analyse des résultats en fonction de la racine carrée du temps (tabl. 25) montre comme précédemment que la viscosité de la couche de gélifiant n'a pas d'incidence sur la vitesse de libération ($t_{\text{calc}} = 2,16$, $dl = 9$). De même, on constate un léger décalage des temps de latence.

Tableau 25

Disques de traceur : caractéristiques et paramètres de libération

Formulation		KCl 63-100 µm 250 mg HPMC 15000 250 mg	KCl 63-100 µm 250 mg HPMC 100 250 mg
Epaisseur de la couche de HPMC/mm		1,20	1,23
$q = B t^{\frac{1}{2}} + C$			
Equation de la droite de régression		$q = -130,56 + 6,96 t^{\frac{1}{2}}$ $s_b = 0,10$	$q = -139,39 + 7,68 t^{\frac{1}{2}}$ $s_b = 0,13$
Test de linéarité	F_{calc}	0,207	0,282
	$F_{0,05}$	$F(5;14) = 2,96$	$F(4;12) = 3,26$
t_0 /min		348,9	327,6
$t_{50\%}$ /min		673,0	608,1
$q = B' t + C'$			
Test de linéarité	F_{calc}	0,469	0,399
	$F_{0,05}$	$F(5;14) = 2,96$	$F(4;12) = 3,26$

VI. Libération à partir de la surface totale des comprimés

Les tests de libération effectués à partir d'une seule face des matrices permettent d'une part de cerner l'importance de différents facteurs technologiques et d'autre part d'utiliser les équations de libération développées pour une diffusion à partir d'une surface plane unique. Par contre, nous ne devons pas oublier que la libération, dans l'organisme, a lieu à partir de la surface totale des matrices. Dans ce cas, le comprimé hydrophile voit sa surface, donc son volume, varier constamment durant toute la libération, ce qui pourrait entraîner un changement de cinétique^{56,57}.

Dans le but de vérifier une telle éventualité et de déterminer les quantités libérées à partir de toute la surface, nous avons procédé à des essais où une matrice simple, ainsi qu'une matrice et un noyau de traceur enrobés, correspondant aux principes étudiés précédemment, sont exposés entièrement au milieu de dissolution.

Préparation des comprimés

Pour la matrice simple, 500 mg d'un mélange de HPMC 15000 1P + KCl 63-100 μ m 1P sont comprimés à 50 kN dans une matrice de 15 mm.

La préparation des formes enrobées repose sur la méthode d'enrobage par compression¹⁰⁸. Le noyau de la matrice enrobée, d'une épaisseur de 2,45 mm, est fabriqué par compression (50 kN) de 500 mg d'un mélange de HPMC 15000 1P + KCl 63-100 μ m 1P dans un ensemble matrice-poinçons plats de 13 mm de diamètre. Il est alors transféré dans une matrice de 15 mm, au fond de laquelle 100 mg de HPMC 15000 ont été préalablement répartis en une couche homogène; 150 mg du même gélifiant sont rajoutés et disposés de façon uniforme autour du noyau. Le tout est à nouveau comprimé à 50 kN; la matrice enrobée (épaisseur = 3,23 mm) comporte finalement une couche de HPMC de 0,40 mm.

Quant au noyau de traceur enrobé, il est constitué d'un disque de 250 mg de KCl pur (épaisseur = 1,15 mm) recouvert d'un enrobage de 250 mg de HPMC 15000 (épaisseur de la couche = 0,42 mm), selon la méthode décrite pour une matrice enrobée.

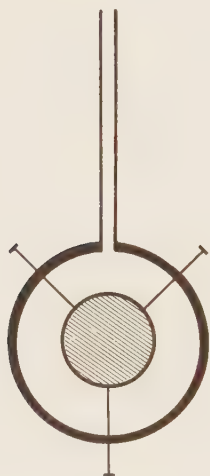
Modification de l'appareillage de libération

De nombreux appareils sont utilisés pour réaliser les essais de libération à partir de la totalité de la surface des matrices hydrophiles. L'appareil de désagrégation de l'USP^{19,25} simule mal, à notre avis, les conditions physiologiques rencontrées par le comprimé; de plus, le mouvement rela-

tivement violent est susceptible d'entraîner une érosion de la matrice et une destruction de la membrane gélifiée.

L'appareil de *Poole* avec un panier métallique renfermant la matrice hydrophile⁶ empêche l'expansion régulière du gel lors de son hydratation.

Figure 22 *Support du comprimé*



Afin de pallier à ces inconvénients, le même appareillage que précédemment est repris mais en maintenant la matrice au moyen d'un support formé de trois épingles plantées au travers d'un anneau de PVC et dont les pointes s'appliquent sur la tranche du comprimé (fig. 22). L'agitation est assurée par un barreau magnétique.

Résultats et discussion

Le tableau 26 rapporte les résultats des essais de libération pour les trois types de comprimés étudiés; leurs représentations graphiques sont données dans la figure 23.

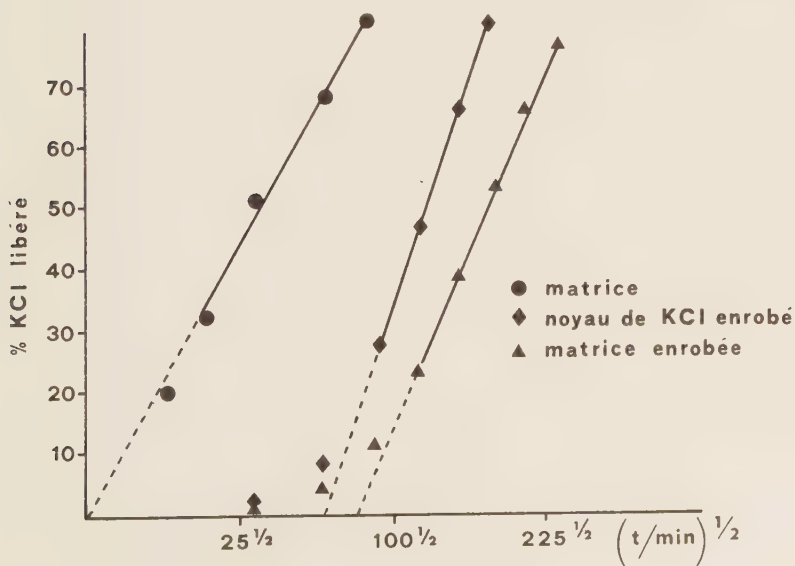
Tableau 26

Libération à partir de la surface totale : paramètres de libération

Type de comprimé		Matrice	Matrice enrobée	Noyau de KCl enrobé
Equation de la droite de régression		$q = 2,76 + 8,35 t^{\frac{1}{2}}$ $s_b = 0,50$	$q = -101,88 + 11,53 t^{\frac{1}{2}}$ $s_b = 0,15$	$q = -116,40 + 14,91 t^{\frac{1}{2}}$ $s_b = 0,31$
Test de linéarité	F_{calc}	3,21	3,14	0,15
	$F_{0,05}$	$F(2;8) = 4,46$	$F(3;10) = 3,71$	$F(2;8) = 4,46$
t_o/min		0,1	78,1	61,0
$t_{50\%}/min$		32,0	173,5	124,6

Figure 23

Libération à partir de la surface totale



Les paramètres de libération calculés confirment les résultats obtenus à partir d'une seule face, pour chacun des comprimés; la linéarité de la relation $q = f(t^{\frac{1}{2}})$ est vérifiée dans les trois cas. Le meilleur ajustement est obtenu avec le noyau de traceur enrobé. Contrairement à *Lapidus* et *Lordi*²⁶, on ne constate, dans le cas de la matrice, aucune déviation de la linéarité, pour un pourcentage élevé de traceur libéré (80%); ceci peut être attribué à l'appareillage, qui maintient l'intégrité de la couche gélifiée durant tout le processus de libération.

L'effet prolongé le plus important est naturellement obtenu avec la matrice enrobée, puisqu'elle comporte le double (500 mg) d'excipient gélifiant.

La valeur de $t_{50\%}$ du comprimé formé d'un noyau de KCl enrobé est environ quatre fois plus grande (124,6 min) que celle de la matrice, et ceci pour une même quantité de polymère hydrophile (250 mg), mais réparti différemment.

La comparaison de ces résultats avec ceux obtenus à partir d'une seule face de la matrice indique qu'il s'agit dans les deux cas du même type de cinétique de libération.

Conclusions générales et résumé

Dans ce travail, nous cherchons à déterminer l'influence propre de différents paramètres technologiques sur la libération d'un traceur, le chlorure de potassium, contenu dans un comprimé hydrophile.

Le chapitre I rassemble la littérature consacrée à cette forme galénique, alors que le deuxième fait état des équations fondamentales de cinétique de libération par diffusion.

Le chapitre III explique la méthode de dosage du traceur par conductimétrie et décrit l'appareillage utilisé, permettant d'appliquer les équations développées par *Higuchi*, pour une diffusion à partir d'une surface plane unique. Outre les caractéristiques des produits utilisés, ce chapitre comporte également une description des méthodes de caractérisation des comprimés (porosité, diamètre moyen des pores, absorption d'eau, gonflement), ainsi que le traitement des résultats de libération.

Le chapitre IV traite de l'influence de différents facteurs technologiques sur la libération, qu'une analyse par régression multiple permet de mieux discerner.

Les essais réalisés permettent de tirer plusieurs conclusions :

- La *vitesse* de libération du traceur (pente de la droite $q = f(t^{\frac{1}{2}})$), n'est pas affectée par la viscosité du polymère, la force de compression, la granulométrie du traceur et l'épaisseur du comprimé. En revanche, elle diminue lorsque le pourcentage de gélifiant augmente, en raison du plus long cheminement du diffusant dans la couche gélifiée.
- Par contre, le *temps de latence*, soit le temps nécessaire à l'établissement de conditions quasi-stationnaires, varie avec tous les facteurs technologiques envisagés. Il croît avec une augmentation de la viscosité de l'excipient, de l'épaisseur de la matrice ou du pourcentage de gélifiant; au contraire, sa valeur diminue pour une force de compression ou une taille des particules du traceur supérieures. Ces changements sont imputables à des variations de la quantité de milieu de dissolution absorbée par le comprimé, dues à des différences de structure de la matrice (diamètre moyen des pores, composition de la surface).
- La linéarité de la relation $q = f(t^{\frac{1}{2}})$ est vérifiée pour tous les essais, dans un intervalle de 30 à 70% de chlorure de potassium libéré. L'augmentation de la granulométrie du traceur entraîne un élargissement de cet intervalle (12 - 75%); ce changement s'explique par la rapide disparition des grosses particules de KCl de la surface du comprimé lors de son immersion.

- Les influences de la force de compression, de la granulométrie du traceur et de la viscosité sur le $t_{50\%}$ sont mises en évidence par une analyse de régression multiple; les interactions force de compression - granulométrie et le carré de la force de compression - granulométrie sont importantes.

Le chapitre V est consacré à l'étude du type de cinétique de libération avec une seule face de matrice ou de disque de chlorure de potassium recouverts d'une couche d'excipient gélifiant d'épaisseur ou de viscosité différentes. Les résultats observés conduisent aux conclusions suivantes, valables pour les deux types de comprimés :

- Le meilleur ajustement des valeurs expérimentales est obtenu avec la relation liant la quantité libérée et la racine carrée du temps et non pas avec une cinétique d'ordre zéro, mise en évidence par certains auteurs.
- La vitesse de libération du traceur est la même quelles que soient l'épaisseur ou la viscosité de la couche d'excipient ajoutée.
- Le temps nécessaire à l'établissement d'un processus régulier de libération est d'autant plus long que l'épaisseur de la couche d'excipient pur ou que sa viscosité sont importantes.

La dernière partie de ce travail comporte l'interprétation des résultats de libération à partir, cette fois, de la surface totale d'une matrice conventionnelle ainsi que d'une matrice et d'un noyau de traceur enrobés.

- La linéarité de la relation $q = f(t^{\frac{1}{2}})$ est vérifiée pour les trois formes de comprimés, indiquant qu'il s'agit donc du même type de cinétique, que la surface soit plane et constante ou non. Toutefois, une comparaison de la matrice conventionnelle et du noyau de KCl enrobé montre que la valeur du $t_{50\%}$ de ce dernier est nettement plus élevée.

D'une façon générale et à la lumière des résultats obtenus, les formes galéniques à libération prolongée fondées sur le principe des matrices hydrophiles, s'avèrent d'un très grand intérêt. En permettant de déterminer l'influence propre des facteurs de technologie ou de formulation concernés, cette étude indique au formulateur les moyens d'orienter dans le sens désiré la vitesse de libération d'une substance contenue dans une matrice hydrophile.

Seul le cas d'un principe actif très soluble et d'un polymère non ionique a été envisagé, mais il serait intéressant de déterminer si ces conclusions s'appliquent aussi aux substances peu solubles et aux hydrocolloïdes ioniques.

Enfin, ce travail démontre la possibilité de recourir à la compression directe, sans toutefois exclure l'apport d'une granulation préalable comme moyen supplémentaire de moduler la vitesse de libération.

BIBLIOGRAPHIE

1. *Stempel E.*, J. Amer. Pharm. Assoc. (Pract.Ed.) 20, 334 (1959).
2. *Stempel E.*, J. Amer. Pharm. Assoc. (Pract.Ed.) 20, 393 (1959).
3. *Jaminet F.*, J. Pharm. Belg. 18, 227 (1963).
4. Bulletin d'informations galéniques et biopharm. 1, (1976).
5. *Ballard B. et Nelson E.*, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Pub. Co., Easton Penn. 15ème éd., 1975, p. 1618.
6. *Ventouras K.*, thèse No 1746, Université de Genève, (1976).
7. *Salomon J.-L. et Buri P.*, 1er Congrès international de technologie pharmaceutique, vol. V, Paris, juin 1977. p. 1.
8. *Buri P. et Doelker E.*, Galenica, (à paraître).
9. *Ritschel W.A.*, Pharma Inter. 3, 18 (1971).
10. *Lefort des Ylouses D. et Brossard C.*, R. Sci. Techn. Pharm. 5, 341 (1976).
11. *Lachman L., Liebermann H.A. et Kanig J.L.*, The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, Lea Febiger, Philadelphie, 1976, ch. 14, p. 439.
12. *Müller F.*, Arzneimittel.-Forsch. (Drug Res.) 26, 115 (1976).
13. *Christenson G.L. et Dale L.B.*, U.S. Pat. 3065 143 (1962).
14. *Secard D.L.*, Drug Cosm. Ind. 90, 28 (1962).

15. *Hudson M.H.*, Dissertation Abstracts 27, 4461-B, (1967).
16. *Morgado R.R.*, *Sousa J.C.F.*, *Cardoso M.M.* et *Prista L.N.*, Rev. Portuguesa Farmac. 16, 420 (1966).
17. *Baun D.C.* et *Walker G.C.*, Pharm. Acta Helv. 46, 94 (1971).
18. *Graffner C.* et *Sjögren J.*, Acta Pharm. Suec. 8, 13 (1971).
19. *Kaplan L.L.*, J. Pharm. Sci. 54, 457 (1965).
20. *Cotta G.* et *Arancibia A.*, Il Farmaco (Ed.prat.) 24, 766 (1969).
21. *Huber H.E.*, *Dale L.B.* et *Christenson G.L.*, J. Pharm. Sci. 55, 974 (1966).
22. *Huber H.E.* et *Christenson G.L.*, J. Pharm. Sci. 57, 164 (1968).
23. *Klaudianos S.T.*, Pharm. Ind. 34, 976 (1972).
24. *Klaudianos S.T.*, Pharm. Ind. 35, 20 (1973).
25. *Lapidus H.* et *Lordi N.G.*, J. Pharm. Sci. 55, 840 (1966).
26. *Lapidus H.* et *Lordi N.G.*, J. Pharm. Sci. 57, 1292 (1968).
27. *Nürnberg E.* et *Rettig E.*, Drugs Made Ger. 17, 27 (1974).
28. *Ventouras K.*, *Dick P.* et *Buri P.*, Schweiz. Med. Wschr. 103, 878 (1973).
29. *Ventouras K.* et *Buri P.*, Pharm. Acta Helv. 51, 212 (1976).
30. *Ventouras K.*, *Schulz P.*, *Doelker E.*, *Boucherat J.* et *Buri P.*, Pharm. Acta Helv. 51, 334 (1976).
31. *Ventouras K.*, *Balant L.*, *Revillard C.* et *Buri P.*, Pharm. Acta Helv. 52, 97 (1977).
32. *Ventouras K.*, et *Buri P.*, Ier Congrès international de technologie pharmaceutique, Paris, vol. IV, juin 1977, p. 104.
33. *Ventouras K.*, *Boucherat J.* et *Buri P.*, Pharm. Acta Helv. 52, 119 (1977).
34. *Welin B.P.*, U.S. Pat. 2 146 867
35. *Ayres J.W.* et *Laskar P.A.*, J. Pharm. Sci. 63, 351 (1974).

36. *Chowhan Z.T. et Poulsen B.J.*, J. Pharm. Sci. 63, 1808 (1974).
37. *Bottari F. et Di Colo G.*, J. Pharm. Sci. 63, 1779 (1974).
38. *Bottari F. et Di Colo G.*, J. Pharm. Sci. 66, 926 (1977).
39. *Higuchi T.*, J. Soc. Cosmet. Chem. 11, 85 (1960).
40. *Higuchi W.I. et Higuchi T.*, J. Amer. Pharm. Assoc. (Sci. Ed.) 49, 598 (1960).
41. *Higuchi T.*, J. Pharm. Sci. 50, 874 (1961).
42. *Higuchi W.I.*, J. Pharm. Sci. 51, 802 (1962).
43. *Higuchi W.I.*, J. Pharm. Sci. 56, 315 (1967).
44. *Koizumi T. et Higuchi W.I.*, J. Pharm. Sci. 57, 87 (1968).
45. *Desai S.J., Simonelli A.P. et Higuchi W.I.*, J. Pharm. Sci. 54, 1459 (1965).
46. *Desai S.J., Singh P., Simonelli A.P. et Higuchi W.I.*, J. Pharm. Sci. 55, 1224 (1966).
47. *Desai S.J., Singh P., Simonelli A.P. et Higuchi W.I.*, J. Pharm. Sci. 55, 1230 (1966).
48. *Desai S.J., Singh P., Simonelli A.P. et Higuchi W.I.*, J. Pharm. Sci. 55, 1235 (1966).
49. *Higuchi T.*, J. Pharm. Sci. 52, 1145 (1963).
50. *Higuchi W.I.*, Post graduate School on Diffusion in Pharmaceutical Formulation and Packaging, The Pharmaceutical Society of Great Britain, Londres, 1975.
51. *Singh P., Desai S.J., Simonelli A.P. et Higuchi W.I.*, J. Pharm. Sci. 57, 217 (1968).
52. *Lazarus J. et Cooper J.*, J. Pharm. Sci. 50, 715 (1961).
53. *Wagner J.*, Drug Stand. 27, 178 (1959).
54. *Wiegand R.G. et Taylor J.D.*, Drug Stand. 27, 165 (1959).
55. *Chien Y.W. et Lau E.P.K.*, J. Pharm. Sci. 65, 488 (1976).
56. *Cobby J., Mayersohn M. et Walker G.C.*, J. Pharm. Sci. 63, 725 (1974).

57. *Cobby J., Mayersohn M. et Walker G.C., J. Pharm. Sci. 63, 732 (1974).*
58. Documentation Union Carbide Europe.
59. *Whistler R. et Be Miller J., Industrial Gums, Academic Press, New York, 1959.*
60. Methocel Handbuch Dow Chemical Europe S.A.
61. Katalog pharmazeutischer Hilfstoffe Interpharma, Bâle, 1974.
62. Instructions for Air Comparison Pycnometer, model 930, Beckman.
63. Ausgewählte galenische Messmethoden an festen Arzneiformen, Institut de Pharmacie, ETH, Zürich, 1970.
64. *Geanin Ch., Thèse de doctorat d'état, Grenoble, (1971).*
65. *Martin A.N., Swarbrick J. et Cammarata A., Physical Pharmacy, Lea-Febiger, Philadelphie, 2ème éd., 1969.*
66. *Ruyssen R. et Molle L., Principes de chimie physique à l'usage des pharmaciens et biologistes, Masson, Paris, 1965.*
67. *Hersey J.A., British Pharmaceutical Conference, discussion forum, Birmingham, septembre 1968.*
68. *Milosovitch G., J. Pharm. Sci. 53, 484 (1964).*
69. *Heyd A., Kildsig D.O. et Banker G.S., J. Pharm. Sci. 56, 947 (1970).*
70. *Higuchi W.I., Mir N.A., Parker A.P. et Hamlin W.E., J. Pharm. Sci. 54, 9 (1965).*
71. *Higuchi W.I., Mir N.A. et Desai S.J., J. Pharm. Sci. 54, 1405 (1965).*
72. *Higuchi W.I., Prakongpan S. et Young F., J. Pharm. Sci. 62, 945 (1973).*
73. *Higuchi W.I., Bernardo P.D. et Mehta S.C., J. Pharm. Sci. 56, 200 (1967).*
74. *Shively C.D. et Kildsig D.O., J. Pharm. Sci. 61, 1589 (1972).*

75. Allen O.J. et Kwan K.C., J. Pharm. Sci. 58, 1191 (1969).
76. Simonelli A.P., Mehta S.C. et Higuchi W.I., J. Pharm. Sci. 58, 538 (1969).
77. Traisnel M. et Guyot J.C., Labo-Pharma 213, 95 (1972).
78. Mony C., Labo-Pharma 270, 869 (1977).
79. Julier H., R. Sci. Techn. Pharm. 3, 131 (1977).
80. Koehler H.J., Thèse No 4604, ETH, Zürich.
81. Traisnel M., R. Sci. Techn. Pharm. 3, 129 (1978).
82. Salomon J.-L. et Doelker E., Labo-Pharma 272, 51 (1978).
83. Gupte R., Acta Pharm. Techn. 22, 153 (1976).
84. Blaine R.Q., Amer. Soc. Testing Mater. Bull. 108, 17 (1941).
85. Blaine R.Q., Amer. Soc. Testing Mater. Bull. 123, 51 (1943).
86. Harilev G.S., Trans. Faraday Soc. 46, 6 (1946).
87. Fatt I. et Goldstick T.K., J. Colloid Sci. 20, 962 (1965).
88. Ganderton D. et Selkirk A.B., J. Pharm. Pharmacol. 22, 345 (1970).
89. Couvreur P., Gillard J. et Roland M., Ann. Pharm. Franç. 34, 123 (1976).
90. Train D., Trans. Inst. Chem. Eng. 35, 258 (1957).
91. Linder A., Statistische Methoden für Naturwissenschaftler, Mediziner, Ingenieure, Birkhäuser Verlag, Basel und Stuttgart, 1964, p. 147.
92. Gimet R., Milhaud J.C. et Rabiant J., J. Pharm. Belg. 31, 89 (1976).
93. Klaudianos S.T., Pharm. Ind. 40, 855 (1978).
94. Doelker E., Thèse No 1572, Université de Genève, (1972).
95. Ritschel W.A., Dtsch. Apoth. Ztg 109, 236 (1969).
96. Ritschel W.A., Öster. Apoth. Ztg 24, 21 (1970).

97. *Lazarus J., Pagliery M. et Lachman L.*, J. Pharm. Sci. 53, 798 (1964).
98. *Ritschel W.A. et Ritschel-Beurlin G.*, Praep. Pharm. 5, 59 (1969).
99. *Nelson E.*, J. Amer. Pharm. Assoc. (Sci.Ed.) 47, 300 (1958).
100. *Draper N. et Smith H.*, Applied Regression Analysis, John Wiley, 1966, p. 178.
101. *Philippe J.*, Méthodes statistiques en pharmacie et chimie, Masson, Paris, 1967, p. 211.
102. Statistical Package for the Social Sciences, McGraw-Hill Book Company, 2nd ed., 1975, p. 320.
103. *Ritschel W.A.*, Angewandte Biopharmazie, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft GmbH, Stuttgart, 1973, p. 194.
104. *Roseman T.J. et Higuchi W.I.*, J. Pharm. Sci. 59, 353 (1970).
105. *Chien Y.W., Lambert H.J. et Grant D.E.*, J. Pharm. Sci. 63, 365 (1974).
106. *Chien Y.W. et Lambert H.J.*, J. Pharm. Sci. 63, 515 (1974).
107. *Borodkin S. et Tucker F.E.*, J. Pharm. Sci. 64, 1289 (1975).
108. *Lachman L., Liebermann H.L. et Kanig J.L.*, The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, Lea Febiger, Philadelphie, 1976, p. 328.

ACHEVÉ D'IMPRIMER
SUR LES PRESSES
DE L'IMPRIMERIE MEDECINE ET HYGIENE
A GENEVE (SUISSE)
AVRIL 1979

